

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

NEW PYRAZOLE DERIVATIVE

NEW PYRAZOLE DERIVATIVE

Patent Number: JP8183787

Publication
date: 1996-07-16

Inventor(s): KAI YASUNOBU; TSURUOKA AKIHIKO; YANAGISAWA MANABU;
TAKEUCHI HITOSHI; TANIGUCHI HIROYUKI; TANABE KAZUNORI;
YAMANAKA MOTOSUKE

Applicant(s):: EISAI CO LTD

Requested
Patent: ☐ JP8183787

Application
Number: JP19940328129 19941228

Priority
Number(s):

IPC
Classification: C07D471/04 ; A61K31/415 ; A61K31/435 ; A61K31/44 ; A61K31/52 ;
A61K31/535 ; A61K31/54 ; C07D401/14 ; C07D403/04 ; C07D409/14 ;
C07D473/00 ; C07D473/30 ; C07D473/40

EC
Classification:

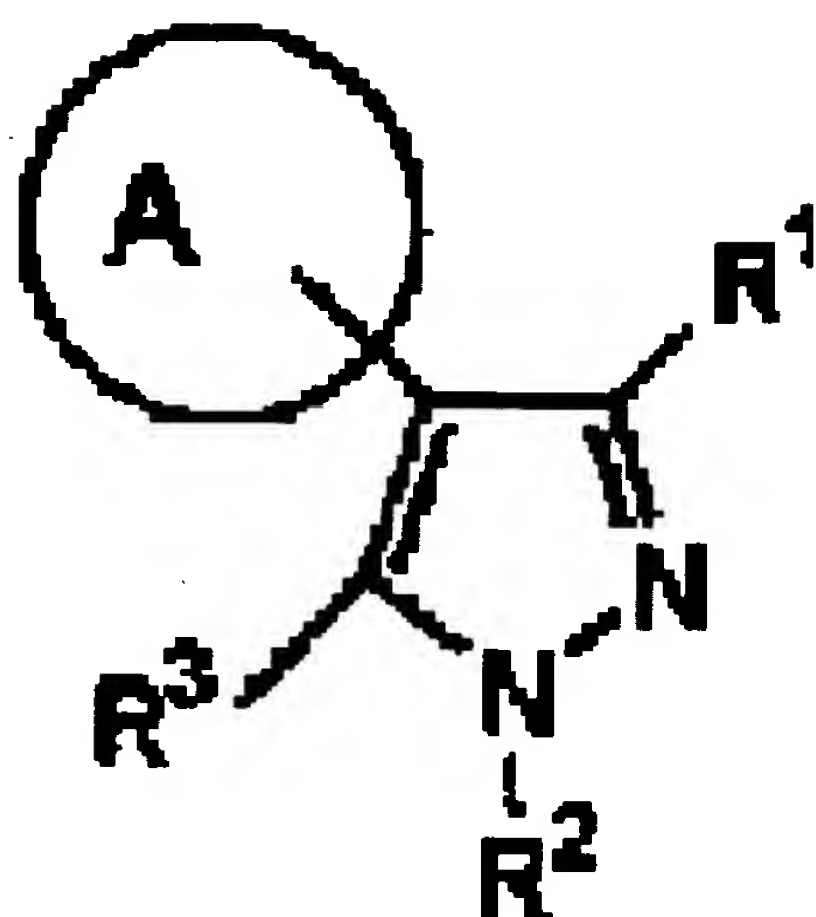
EC
Classification:

Equivalents:

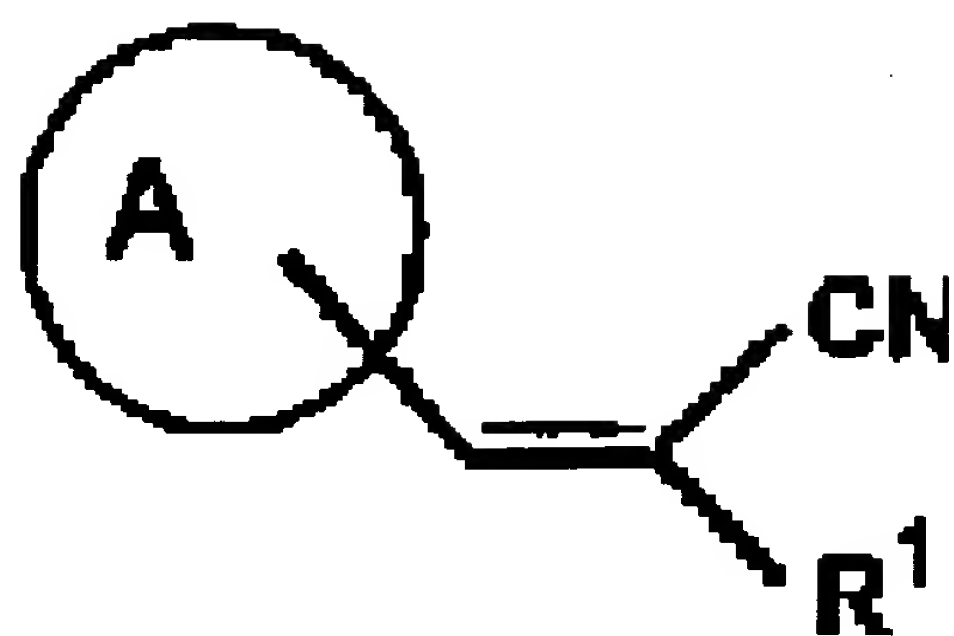
Abstract

PURPOSE: To obtain a pyrazole derivative useful as an anti-herpes virus agent, having excellent activity and safety.

CONSTITUTION: This derivative is shown by formula I (ring A is benzimidazole or imidazopyridine; R<1> is 2-fluorophenyl, etc.; R<2> is formyl or acetyl; R<3> is H, F or Cl) such as 6-(3-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine. The derivative of formula I is obtained by subjecting trimethylsilyldiazomethane of the formula (Me)₃SiCHN₂ under cooling at about -78 deg.C and an olefin compound of formula II to ring closure in a solvent such as methanol or ethanol not inhibiting a reaction in the presence of a base such as n-butyllithium. The dose of an anti-herpes agent is preferably 1-100-mg per adult daily and administered once to several times dividedly.



I



II

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-183787

(43)公開日 平成8年(1996)7月16日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 471/04	1 0 8			
A 6 1 K 31/415	A D Y			
31/435				
31/44				
31/52				

審査請求 未請求 請求項の数14 O L (全 38 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平6-328129	(71)出願人	000000217 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号
(22)出願日	平成6年(1994)12月28日	(72)発明者	甲斐 康信 茨城県新治郡新治村大字田土部2084-2
		(72)発明者	鶴岡 明彦 茨城県つくば市吾妻3-19-1-2-203
		(72)発明者	柳澤 学 茨城県つくば市天久保2-23-5メゾン学園302
		(72)発明者	竹内 均 茨城県土浦市田中1-3-26

最終頁に続く

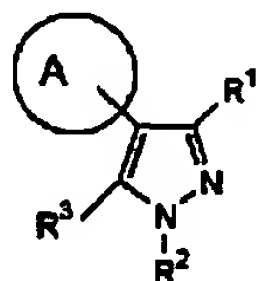
(54)【発明の名称】 新規ピラゾール誘導体

(57)【要約】

【目的】本発明は、抗ヘルペスウイルス剤として有用な新規ピラゾール誘導体またはその塩、およびそれらの製造方法などを提供することを目的とする。

【構成】下記一般式で表されるピラゾール誘導体またはその塩。

【化1】



〔式中、環Aは1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい縮合環を、R¹は低級アルキル基または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環を、R²は水素原子、低級アルキル基またはアミノ基の保護基を、R³は水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基をそれぞれ示

す。〕

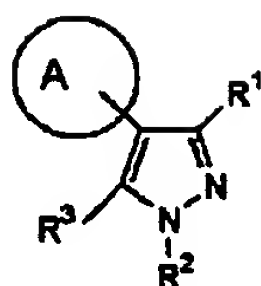
【効果】上記化合物は抗ヘルペスウイルス作用を有し、医薬として有用である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式

【化1】



〔式中、環Aは1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい縮合環を、R¹は低級アルキル基または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環を、R²は水素原子、低級アルキル基またはアミノ基の保護基を、R³は水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基をそれぞれ示す。〕で表されるピラゾール誘導体またはその塩。

【請求項2】環Aが、1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい、5員環と6員環の縮合環である請求項1記載のピラゾール誘導体またはその塩。

【請求項3】環Aがベンズイミダゾール、イミダゾピリジンまたはプリンである請求項1記載のピラゾール誘導体またはその塩。

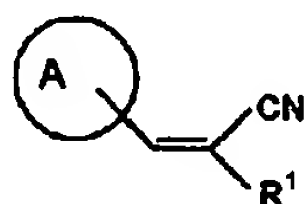
【請求項4】環Aがベンズイミダゾール、イミダゾピリジンまたはプリンであり、R¹が低級アルキル基または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環であり、R²およびR³が水素原子である請求項1記載のピラゾール誘導体またはその塩。

【請求項5】環AまたはR¹の置換基がハロゲン原子である請求項1記載のピラゾール誘導体またはその塩。

【請求項6】6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン、3-クロロ-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン、1-メチル-6-[3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール、1-メチル-6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾールまたは2-[3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]-9-メチルプリンである請求項1記載のピラゾール誘導体またはその塩。

【請求項7】一般式

【化2】



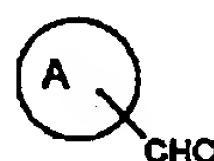
〔式中、環Aは1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい縮合環を示す〕で表される化合物と

2

く、1以上の置換基を有していてもよい芳香環または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい縮合環を、R¹は低級アルキル基または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩。

【請求項8】一般式

【化3】



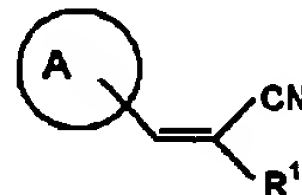
〔式中、環Aは1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい縮合環を示す〕で表される化合物と

【化4】



〔式中、R¹は低級アルキル基または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環を示す。〕で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式

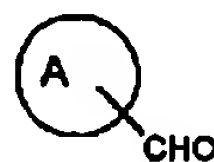
【化5】



〔式中、環A、R¹は前記の定義と同じ基をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法。

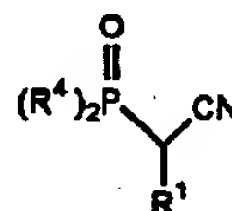
【請求項9】一般式

【化6】



〔式中、環Aは1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい縮合環を示す〕で表される化合物と

【化7】

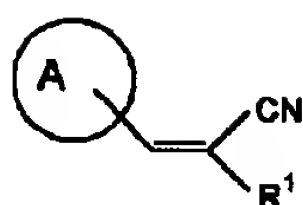


〔式中、R¹は低級アルキル基または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環を、R⁴は低級アルコキシ基をそれぞれ示す。〕で表される化合物を反応させることを特徴とする

一般式

3

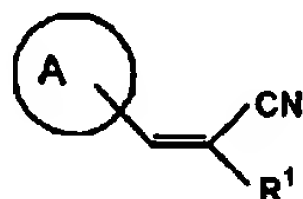
【化8】



〔式中、環A、R¹は前記の定義と同じ基をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法。

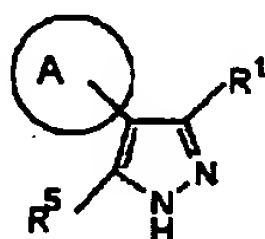
【請求項10】一般式

【化9】



〔式中、環Aは1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい縮合環を、R¹は低級アルキル基または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環をそれぞれ示す。〕で表される化合物とトリメチルシリルジアゾメタンとを反応させることを特徴とする一般式

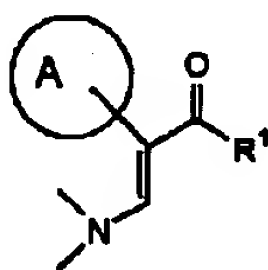
【化10】



〔式中、環A、R¹は前記の定義と同じ基を、R⁵は水素原子またはトリメチルシリル基をそれぞれ示す。〕で表されるピラゾール誘導体またはその塩の製造方法。

【請求項11】一般式

【化11】



〔式中、環Aは1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい縮合環を、R¹は低級アルキル基または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環をそれぞれ示す。〕で表される化合物と一般式

【化12】

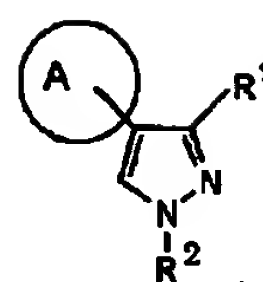


R²NHNH₂

〔式中、R²は水素原子、低級アルキル基またはアミノ基の保護基を示す。〕で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式

4

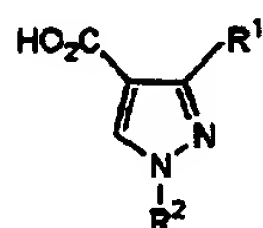
【化13】



〔式中、環A、R¹、R²は前記の定義と同じ基をそれぞれ示す。〕で表されるピラゾール誘導体またはその塩の製造方法。

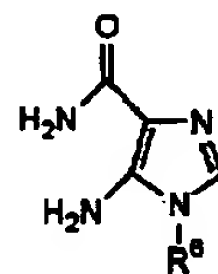
10 【請求項12】一般式

【化14】



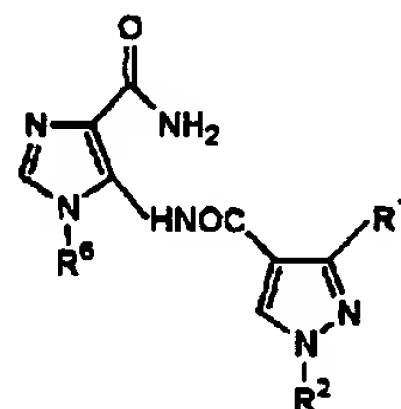
〔式中、R¹は低級アルキル基または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環を、R²は水素原子、低級アルキル基またはアミノ基の保護基をそれぞれ示す。〕で表される化合物と一般式

【化15】



〔式中、R⁶は水素原子または低級アルキル基を示す。〕で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式

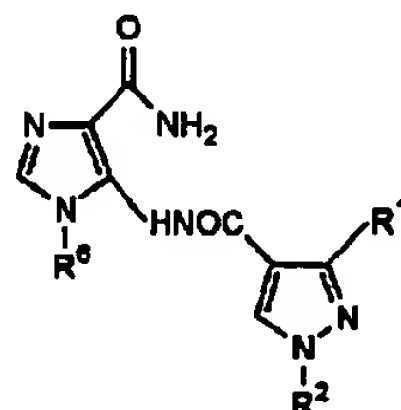
30 【化16】



〔式中、R¹、R²、R⁶は前記の定義と同じ基をそれぞれ示す。〕で表されるピラゾール誘導体またはその塩の製造方法。

【請求項13】一般式

【化17】

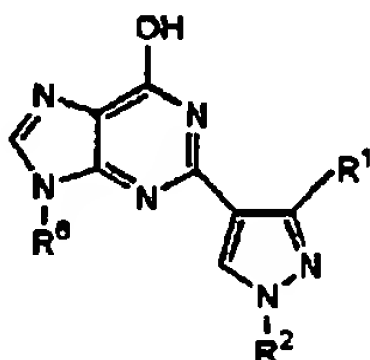


50 〔式中、R¹は低級アルキル基または1以上のヘテロ原

5

子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環を、 R^2 は水素原子、低級アルキル基またはアミノ基の保護基を、 R^6 は水素原子または低級アルキル基をそれぞれ示す。)で表される化合物を閉環させることを特徴とする一般式

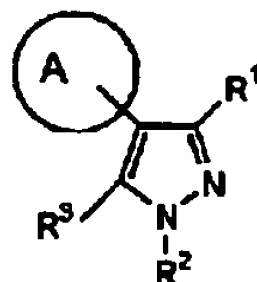
【化18】



【式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 は前記の定義と同じ基をそれぞれ示す。)で表されるピラゾール誘導体またはその塩の製造方法。

【請求項14】一般式

【化19】



【式中、環Aは1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい縮合環を、 R^1 は低級アルキル基または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環を、 R^2 は水素原子、低級アルキル基またはアミノ基の保護基を、 R^3 は水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基をそれぞれ示す。)で表されるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする抗ヘルペス剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、抗ヘルペスウイルス剤として有用な新規ピラゾール誘導体またはその塩、およびそれらの製造方法などに関する。

【0002】

【従来の技術】〈発明の背景〉ウイルスは、DNAまたはRNAをゲノムとする特殊な寄生体である。自己の遺伝子を発現、複製するのに宿主の遺伝装置の一部を利用するため、特定の宿主細胞内でのみ増殖が可能である。もちろんほとんどの真核生物が広範なウイルスの感染を受ける。ヒトにおいても風邪や麻疹から癌やAIDSまでウイルスが感染して引き起こす病気は非常に多い。その中でもヘルペス群ウイルスは、ヒトに生後感染し、一生持続する潜伏感染を起こす。ヘルペス群ウイルスは直径120~200nmの宿主細胞由来の脂質エンベロープに包まれた球形ウイルスで、線状二重鎖DNAを遺伝子に持っている。ヒトに感染するヘルペスウイルス科の

6

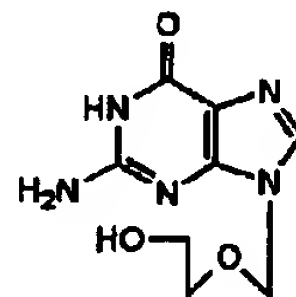
ウイルスは、現在、単純ヘルペスウイルス(Herpes simplex virus)1型(HSV-1)、2型(HSV-2)、ヒトサイトメガロウイルス(Human cytomegalovirus;HCMV)、水痘-帯状疱疹ウイルス(Varicella-zoster virus;VZV)、EBウイルス(Epstein-Barr virus)、ヒトBリンパ球指向性ウイルス(Human B-lymphotropic virus)の6種類が知られている。

【0003】特にHSV-1、2は最もヒトでよく見られるウイルスで、1型は主に口唇、眼、皮膚に発病するので口唇型と呼ばれ、2型は主に外陰部や尿道に病変を生ずるので性器型と呼ばれる。通常、初感染は1~4歳の小児期で起こるが、大部分は不顕性である。新生児で初感染すると母体が抗体保有者の時は不顕性だが、肝炎、副腎炎を主とする全身感染、髄膜脳炎、血小板減少性紫斑病、肝脾腫を起こす。小児期初感染では、急性疱疹性菌膿口内炎、上下気道感染、疱疹性ひょう疽、陰門腫炎、カポジ型ヘルペス湿疹、髄膜脳炎、肝炎、角膜炎などを起こす。成人期初感染ではカポジ型ヘルペス湿疹、髄膜脳炎、上下気道感染、角膜炎、全身感染、激症口内炎、肝炎、疱疹性ひょう疽、神経痛、顔面神経麻痺、陰部ヘルペス症、亜急性髄膜炎などが見られる。ヘルペスウイルスは初感染後、主に神経節で潜伏感染する。HSVの場合、健康人でもちょっとした疲れや体調の変化で口唇ヘルペス、性器ヘルペス、角膜ヘルペスを繰り返す。特に近年、日本においても一般化してきた骨髄移植、腎移植などの臓器移植のために免疫抑制を受けている患者では、通常健康な状態では感染しえない、あるいは活性化することの少ないウイルス感染症が発症する。例えば重症の口唇ヘルペスの再発などがあり、時に後尾部、食道の潰瘍などに発展する。

〈従来の技術〉これに対し、従来はウイルスのゲノムの複製などを阻害することにより、その増殖を抑えるべく、抗ヘルペス剤として核酸誘導体が用いられていた。例えば特公昭56-33396号公報に開示される以下の式

【0004】

【化20】



【0005】で表されるアシクロビル(ACV)がその代表化合物であり、現在も第一選択薬とされている。その他、6-アミノプリン誘導体のピダラビンやACVと同様にアサイクリックな糖を持ったグアノシン誘導体であるガンシクロビルが臨床で使用されている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、これら

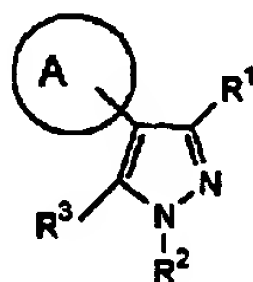
の薬剤においても、その効果や投与のし易さおよび安全性の点で十分でない。例えば、特公昭56-33396号公報に開示されるACVは、1) 溶解度が低く腎障害を起こすためゆっくり点滴静注する必要があること、2) 経口吸収率が悪いこと、3) 水痘带状疱疹ウイルス(VZV)に対して効果が低いこと、4) 変異原性の基礎試験である小核試験で異常が認められていること、5) 耐性株が出現していることなどの多くの欠点がある。また、ピダラピンは効果の点で十分でなく、ガンシクロビルとともに細胞毒性が強いため長期投与ができないなどの欠点があり、今後さらに増加が予想される易感染患者のヘルペスウイルス感染症に対し、さらに優れた薬剤の出現が切望されている。しかも、遺伝子本体であるDNAは全ての生物で共通しており、核酸系化合物で人体への副作用、例えば変異原性や細胞毒性など、をなくすることは困難であると考えられる。本発明者らは、これらの問題点を解決すべく非核酸系の抗ヘルペス剤の研究を鋭意重ねた結果、優れた活性および安全性を有する抗ヘルペス剤並びにその合成中間体および製造方法を見出し本発明を完成した。

【0007】

【課題を解決するための手段】すなわち本発明は一般式

【0008】

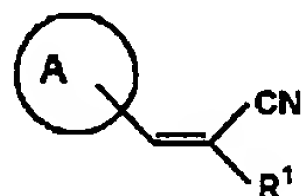
【化21】



【0009】〔式中、環Aは1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい縮合環を、R¹は低級アルキル基または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環を、R²は水素原子、低級アルキル基またはアミノ基の保護基を、R³は水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基をそれぞれ示す。〕で表されるピラゾール誘導体またはその塩、このピラゾール誘導体の合成中間体である一般式

【0010】

【化22】



【0011】〔式中、環Aは1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい縮合環を、R¹は低級ア

ルキル基または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩、およびこれらの製造方法並びに抗ヘルペス剤としてのその用途に関する。

【0012】以下本明細書に記載された用語などについて説明する。環Aは1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい縮合環を示す。ヘテロ原子とは、具体的には酸素原子、硫黄原子、窒素原子などが挙げられるが、その他にもリン、砒素、アンチモン、ケイ素、ゲルマニウム、スズ、鉛、ホウ素、水銀などがある。好ましくは酸素原子、硫黄原子、窒素原子が挙げられる。

【0013】置換基とは、具体的には例えば、水酸基；チオール基；ニトロ基；モルホリノ基；チオモルホリノ基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；ニトリル基；アジド基；ホルミル基；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基などのアルキル基；ビニル基、アリル基、プロペニル基などのアルケニル基；エチニル基、ブチニル基、プロパルギル基などのアルキニル基、低級アルキル基に対応するメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのアルコキシ基；フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、フルオロエチル基などのハロゲンアルキル基；ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基などのヒドロキシアルキル基；グアニジノ基；ホルムイミドイル基；アセトイミドイル基；カルバモイル基；チオカルバモイル基；カルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基などのカルバモイルアルキル基；メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基などのアルキルカルバモイル基；カルバミド基；アセチル基などのアルカノイル基；アミノ基；メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基などのアルキルアミノ基；ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、ジエチルアミノ基などのジアルキルアミノ基；アミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基などのアミノアルキル基；カルボキシ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基；メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルエチル基、プロポキシカルボニルエチル基などのアルコキシカルボニルアルキル基；メチルオキシメチル基、メチルオキシエチル基、エチルオキシメチル基、エチルオキシエチル基などのアルキルオキシアルキル基；メチルチオメチル基、メチルチオエチル基、エチルチオメチル基、エチルチオエチル基などのアルキルチオアルキル基；アミノメチルアミノメチル基、アミノエチルアミノメチル基などのアミ

ノアルキルアミノアルキル基；メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、イソプロピルカルボニルオキシ基などのアルキルカルボニルオキシ基；オキシメチル基、ベンジルオキシエチルオキシエチル基などのアリールアルコキシアルコキシアルキル基；ヒドロキシエチルオキシメチル基、ヒドロキシエチルオキシエチル基などのヒドロキシアルコキシアルキル基；ベンジルオキシメチル基、ベンジルオキシエチル基、ベンジルオキシプロピル基などのアリールアルコキシアルキル基；トリメチルアンモニオ基、メチルエチルメチルアンモニオ基、トリエチルアンモニオ基などの第四級アンモニオ基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などのシクロアルキル基；シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基などのシクロアルケニル基；フェニル基、ピリジニル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基などのアリール基；メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基などのアルキルチオ基；フェニルチオ基、ピリジニルチオ基、チエニルチオ基、フリルチオ基、ピロリルチオ基などのアリールチオ基；ベンジル基、トリチル基、ジメトキシトリチル基などのアリール低級アルキル基；スルホニル基、メシル基、p-トルエンスルホニル基などの置換スルホニル基；ベンゾイル基などのアリロイル基；フルオロフェニル基、プロモフェニル基などのハロゲノアリール基；メレンジオキシ基などのオキシアルコキシ基等を挙げることができる。1以上の置換基を有していてもよいとは、これら基を任意に組み合わせて有していてもよいことを意味し、例えば水酸基、チオール基、ニトロ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ハロゲン原子、ニトリル基、アジド基、ホルミル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルバモイル基、スルホニル基などで置換されたアルキル基；アルケニル基；アルキニル基；アルコキシ基なども本願発明中に含まれる。

【0014】環Aとしての具体例を挙げると、1以上の置換基を有していてもよい、ベンゼン、ピリジン、チオフエン、フラン、ピロール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、フラザン、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、インドール、イソインドール、インダゾール、クロメン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、ナフチリジン、フタラジン、プリン、プテリジン、チエノフラン、イミダゾチアゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、ベンズチアジアゾール、ベンズイミダゾール、イミダゾピリジン、ピロロピリジン、ピロロピリミジン、ピリドピリミジンなどを挙げることができる。好ましくはベンゼン、ピリジン、チオフエン、チアゾー

ル、チアジアゾール、イミダゾール、ピリミジン、ベンズイミダゾール、イミダゾピリジン、プリンなどが挙げられる。

【0015】さらに、環Aが5員環と6員環の縮合環である場合を、具体的に例示するとチオフエン、フラン、ピロール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、フラザン、チアジアゾール、オキサジアゾールなどとベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジンなどとの縮合環が挙げられ、例えばインデン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、ベンズチアジアゾール、ベンズイミダゾール、イミダゾピリジン、ピロロピリジン、ピロロピリミジン、プリンなどが挙げられる。

【0016】R¹は低級アルキル基または1以上のヘテロ原子を有していてもよく、1以上の置換基を有していてもよい芳香環を示す。低級アルキル基とは、具体的には炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、sec-ペンチル基、t-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、i-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、3-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、ヘキシル基などを意味する。好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基などが挙げられる。

【0017】このR¹についてのヘテロ原子および置換基に関する定義は前記と同様である。従って、R¹における芳香環を具体的に挙げると、1以上の置換基を有していてもよい、ベンゼン、ピリジン、チオフエン、フラン、ピロール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、フラザン、チアジアゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジンなどを挙げることができる。

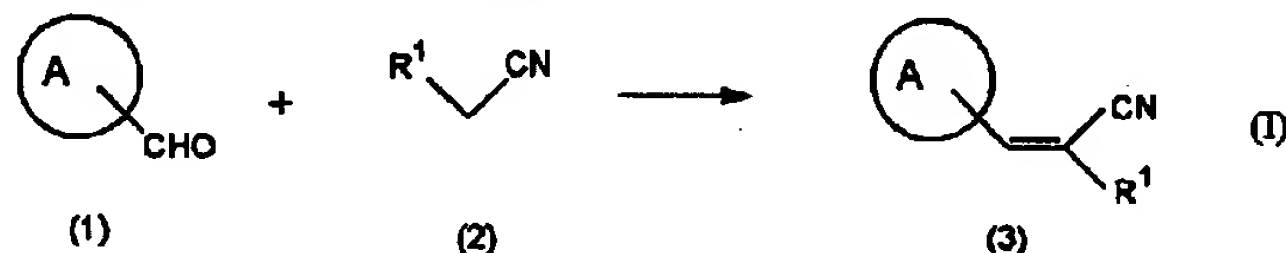
【0018】さらに具体的に、R¹における1以上の置換基を有していてもよい芳香環基を例示すると、2-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2-プロモフェニル基、4-プロモフェニル基、2-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-アミノフェニル基、4-アミノフェニル基、2-ニトロフェニル

基、4-ニトロフェニル基、2-ジメチルアミノフェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基、2-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-チエニル基、2-ピリジル基、N-メチル-2-ピロリル基などを挙げることができる。

【0019】R²は水素原子、低級アルキル基またはアミノ基の保護基を示す。低級アルキル基に関する定義は前記と同様である。アミノ基の保護基とは、具体例を挙げると、通常、有機合成上アミノ基の保護基として知られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、たとえばホルミル基、アセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、プロピオニル基、フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基、チエニルアセチル基などの置換または非置換の低級アルカノイル基；ベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基などの置換または非置換の低級アルコキシカルボニル基；メチル基、t-ブチル基、2,2,2-トリクロロエチル基、トリチル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ジフェニルメチル基、ピバロイルオキシメチル基などの置換低級アルキル基；トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基などの置換シリル基；トリメチルシリルメトキシメチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、t-ブチルジメチルシリルメトキシメチル基、t-ブチルジメチルシリルエトキシメチル基などの置換シリルアルコキシアルキル基；ベンジリデン基、サリチリデン基、p-ニトロベンジリデン基、m-クロルベンジリデン基、3,5-ジ(t-ブチル)-4-ハイドロキシベンジリデン基、3,5-ジ(t-ブチル)ベンジリデン基などの置換または非置換のベンジリデン基などを挙げることができる。これらの保護基の脱離は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

【0020】R³は水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基を示す。ハロゲン原子とは具体的には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられる。また、低級アルキル基に関する定義は前記と同様である。

【0021】塩としては種類は限定されないがたとえばフッ化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸*



【0025】〔式中、環A、R¹は前記の定義と同じである。〕で表される行程(I)は、本発明化合物たるピラゾール誘導体の合成に有用な中間体であるオレフィン化合物(3)を誘導するルートである。この反応は、反応を阻害しない溶媒中で、化合物(2)をナトリウムメチラートなどの塩基の存在下に化合物(1)と反応させることに

*塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などの無機酸の付加塩；酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、蔞酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、トリフルオロ酢酸塩などの有機カルボン酸の付加塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ヒドロキシメタンスルホン酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、タウリン塩などの有機スルホン酸の付加塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、プロカイン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、トリス(ヒドロキシメチルアミノ)メタン塩、フェネチルベンジルアミン塩などのアミンの付加塩；ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属の付加塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属の付加塩；アルギニン塩、リジン塩、セリン塩、グリシン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸の付加塩などを挙げることができる。薬理学的に許容される塩とは、医薬の製造において通常用いられる慣用的なものを意味する。

【0022】従って、本願ピラゾール誘導体またはその塩の具体例としては、6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン、3-クロロ-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン、1-メチル-6-[3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール、1-メチル-6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾールまたは2-[3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]-9-メチルプリンまたはその塩などを挙げることができる。

【0023】また、本発明には化合物の構造上生ずる立体異性体、光学異性体および互変異性体のすべてが含まれる。

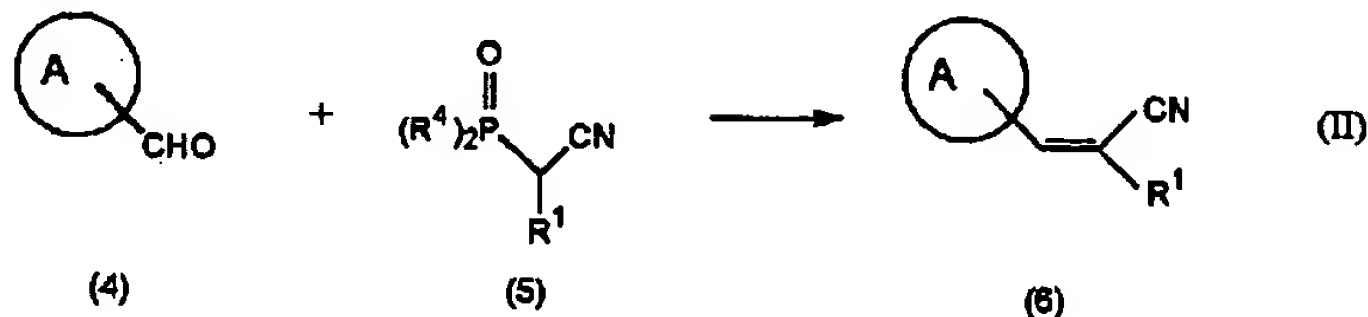
【0024】次に以下の一般式で表される本発明化合物の製造方法について説明する。一般式

【化23】

より行うことができる。反応温度は化合物の反応性により異なるが、通常氷冷下から100℃の間で行うことができる。

【0026】塩基としての具体例を挙げると、通常、有機合成上塩基として知られているものであればいかなるものでもよく特に限定されないが、例えば炭酸ナトリウ

ム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、*t*-ブトキシカリウム、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、*N*-メチルピロリジン、*N*-メチルピペリジン、*N*, *N*-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデカ-7-エン(DBU)、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリ*



【0028】〔式中、環A、 R^1 は前記の定義と同じである。 R^4 は低級アルコキシ基を示す。〕で表される行程(II)によっても、本発明化合物たるピラゾール誘導体の合成に有用な中間体を合成することができる。これは、反応を阻害しない溶媒中、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下に化合物(5)を化合物(4)と反応させること

により、化合物(4)にシアノメチレン- R^1 単位を導入し、オレフィン化合物(6)を誘導するルートである。

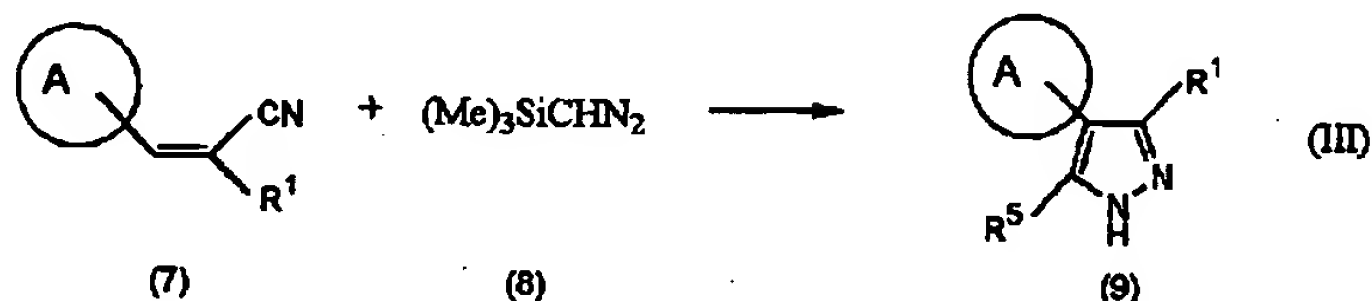
【0029】ここで、 R^4 の低級アルコキシ基とは、前記の低級アルキル基に対応するものであり、具体的には、炭素数1~6の直鎖もしくは分岐鎖状のアルコキシ基をいい、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*i*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、*t*-ペンチ*

*ン、ルチジン、キノリン、イソキノリン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、ブチルリチウム、ナトリウムメチラート、カリウムメチラート、ナトリウムエチラートなどのナトリウムまたはカリウムアルコラート等が挙げられる。

【0027】また、一般式
【化24】

※ルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1,1-ジメチルプロポキシ基、1,2-ジメチルプロポキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、*i*-ヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1,1-ジメチルブトキシ基、1,2-ジメチルブトキシ基、2,2-ジメチルブトキシ基、1,3-ジメチルブトキシ基、2,3-ジメチルブトキシ基、3,3-ジメチルブトキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1,1,2-トリメチルプロポキシ基、1,2,2-トリメチルプロポキシ基、1-エチル-1-メチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基などが挙げられる。

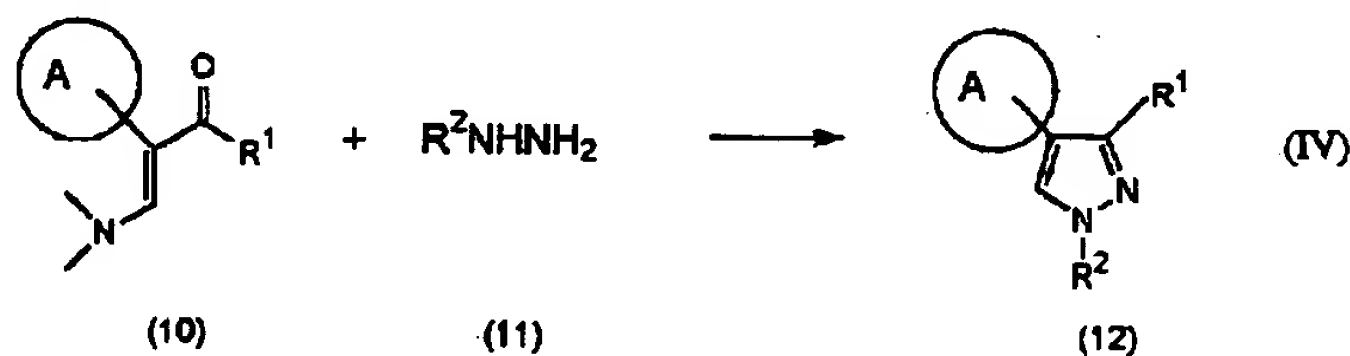
【0030】一般式
【化25】



【0031】〔式中、環A、 R^1 は前記定義と同じである。 R^5 は水素原子またはトリメチルシリル基をそれぞれ示す。〕で表される行程(III)は、上記行程(I), (II)により得られたオレフィン化合物を閉環するルートである。この反応は、例えば反応を阻害しない溶媒中でトリメチルシリルジアゾメタン(8)を約-78℃に冷却下、*n*-ブチルリチウムなどの塩基を加え、ここに化合物(7)を加えることにより行うことができる。 R^5 のトリメチル★

★シリル基の除去は、通常のシリル基が脱離する条件で行うことができ、例えば、1Mテトラブチルアンモニウムフルオリドで室温中攪拌することにより、又は塩酸で加熱することによりトリメチルシリル基を除去することができる。

【0032】一般式
【化26】



【0033】〔式中、環A、 R^1 , R^2 は前記定義と同じである。〕で表される行程(IV)によっても本願化合物を

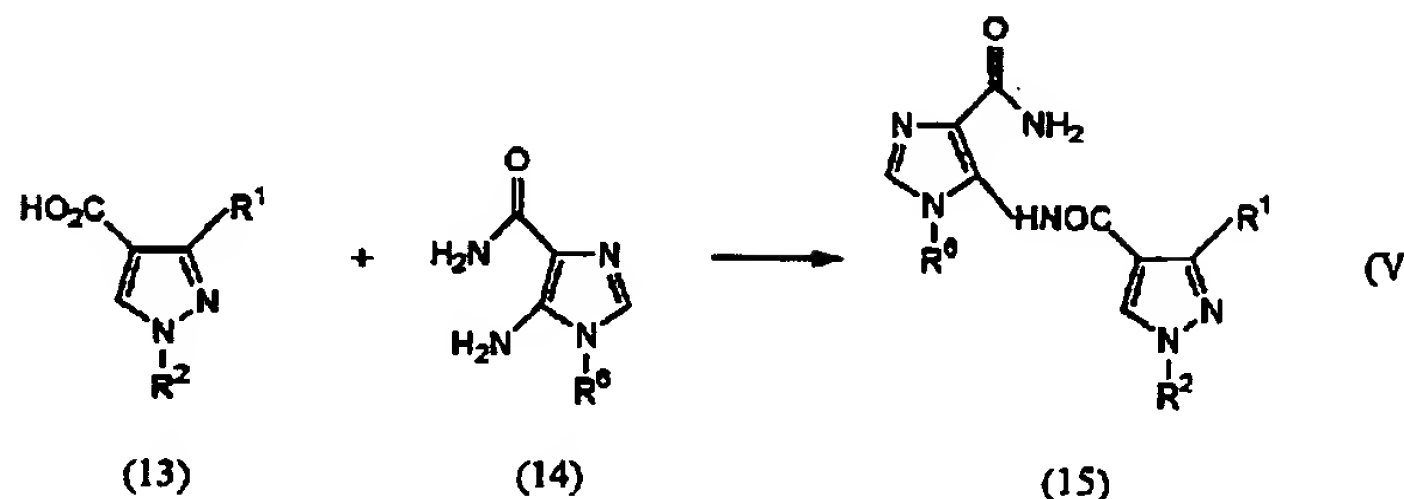
15

製造することができる。これは反応を阻害しない溶媒中で、化合物(10)をヒドラジン誘導体(11)と反応させ閉環させるルートである。

16

*【0034】さらに一般式
【化27】

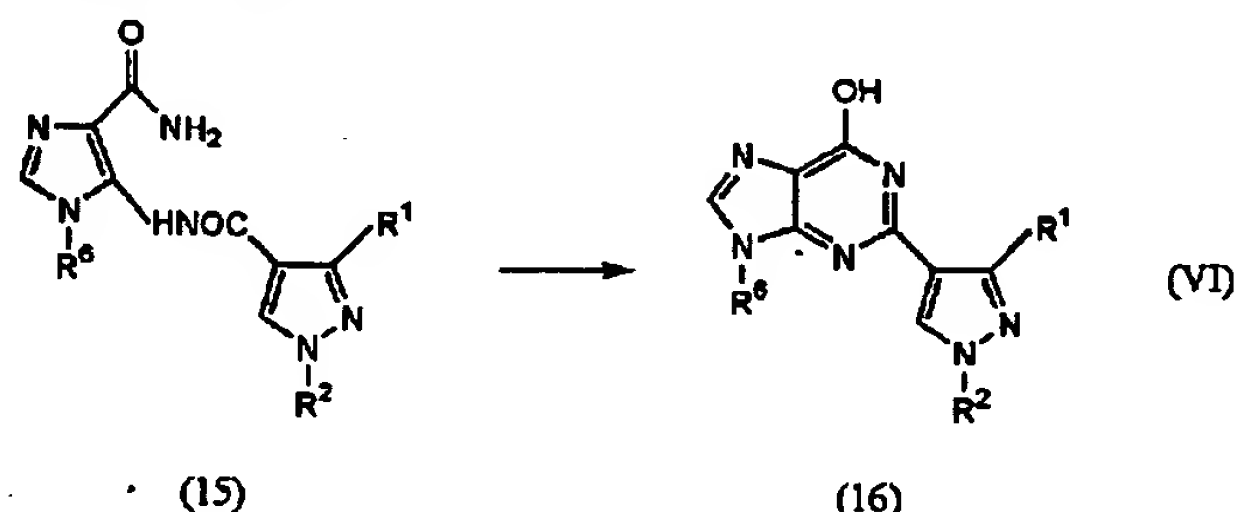
*



【0035】〔式中、 R^1 、 R^2 は前記定義と同じである。 R^6 は水素原子または低級アルキル基を示す。〕で表される行程(V)は本願ピラゾール誘導体の合成に有用な中間体であるアミド化合物(15)を誘導するルートである。この反応は、反応を阻害しない溶媒中で、化合物(13)の酸ハライド誘導体を化合物(14)と反応させることに※

※より行うことができる。反応温度は化合物の反応性により異なるが、通常氷冷下から100℃の間で行うことができる。

【0036】一般式
【化28】



【0037】〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 は前記定義と同じである。〕で表される行程(VI)は上記行程(V)により得られたアミド化合物(15)を閉環しプリン誘導体(16)を誘導するルートである。この反応は、反応を阻害しない溶媒中で、化合物(15)を炭酸水素カリウムなどの塩基の存在下反応させることにより行うことができる。反応温度は化合物の反応性により異なるが、通常氷冷下から100℃の間で行うことができる。 R^2 がアミノ基の保護基、特に2-トリメチルシリルエトキシメチル基の場合は、ボロントリストリフルオロアセテートで氷冷下攪拌することにより、2-トリメチルシリルエトキシメチル基を除去することができる。

【0038】上記の行程における反応は特に記載したものを除いて一般には、 $-78^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-40 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは $-20 \sim 25^{\circ}\text{C}$ の温度範囲で行うことができる。

【0039】本発明で使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであって、通常有機合成上用いられているものであればいかなる溶媒でもよく特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどの低級アルコール類、エチレングリコール、グリセリンなどのポリアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン、シクロヘキサノンなどのケトン類、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、2-メトキシ

30

40

50

エタノール、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、フタル酸ジエチルなどのエステル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレンなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン、モノクロルベンゼン、ニトロベンゼン、インデン、ピリジン、キノリン、コリジン、フェノールなどの芳香族類、ペンタン、シクロヘキサン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、イソオクタン、石油ベンジン、石油エーテルなどの炭化水素類、エタノールアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、アニリン、ジメチルアニリン、ベンジルアミン、トルイジンなどのアミン類、ホルムアミド、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルイミダゾロン、N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、ヘキサメチルリン酸トリアミド、ヘキサメチル亜リン酸トリアミドなどのリン酸アミド類、水、その他一般に使用される溶媒などの一種もしくは二種以上の混合溶媒を挙げることができる。その混合比は特に限定されない。

【0040】以上の反応終了後、所望により通常処理法によって、例えばシリカゲルまたは吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィーや適当な溶媒から再結晶す

ることにより精製することが可能である。

【0041】本発明に係る抗ヘルペス剤の投与量は症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態、疾患の種類等により異なるが、通常成人1日当たり1～1000mgであり1～数回に分けて投与する。また、その投与形態も特に限定されず、通常用いられる方法により軟カプセル剤、硬カプセル剤、錠剤、散剤、顆粒剤、内服液剤、注射剤、輸液などにより経口または非経口的に投与することができる。

【0042】これら製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤等を使用することができ、常法により製剤化される。これらの成分としては例えば、動植物油（大豆油、牛脂、合成グリセライドなど）、炭化水素（流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィンなど）、エステル油（ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピルなど）、高級アルコール（セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコールなど）、シリコン樹脂、シリコン油、界面活性剤（ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマーなど）、水溶性高分子（ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなど）、アルコール（エタノール、イソプロパノールなど）、多価アルコール（グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなど）、糖（グルコース、*30

*ショ糖など）、無機粉体（無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなど）、精製水などが挙げられる。pH調製のためには無機酸（塩酸、りん酸など）、無機酸のアルカリ金属塩（りん酸ナトリウムなど）、無機塩基（水酸化ナトリウムなど）、有機酸（低級脂肪酸、クエン酸、乳酸など）、有機酸のアルカリ金属塩（クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウムなど）、有機塩基（アルギニン、エタノールアミンなど）などを用いることができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤などを添加することができる。

【0043】本発明化合物は、ヘルペスウイルスに対して優れた抗ウイルス作用を示し、ヘルペスウイルスが原因となって生じる感染症の治療および予防のための抗ヘルペスウイルス剤として有用な化合物である。本発明化合物の有用性を示すために本発明化合物の抗ウイルス活性を測定した。

【0044】抗ヘルペスウイルス活性の測定法

抗HSV-1活性の測定はプラーク減少法により行った。24ウェルマイクロプレートに培養したVERO細胞に50から100PFUのHSV-1KOS株を吸着させる。1時間後上清を除き、0.5%のメチルセルロースを含む培地に希釈した被検物質を加え3日間培養を続ける。その後、0.25%のニュートラルレッドを加えて染色しHSV-1の感染によりできたプラークの数を計数する。なにも加えないコントロールのウェルに対しプラーク数を50%抑制する被検物質の濃度をED₅₀とした。以下に本発明化合物の抗ヘルペスウイルス活性を示す。

【0045】

【表1】

化合物	抗ヘルペスウイルス活性
6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン	0.48μg/ml
3-クロロ-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン	0.07μg/ml
1-メチル-6-(3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズイミダゾール	0.04μg/ml
1-メチル-6-(3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズイミダゾール	0.03μg/ml
1-メチル-6-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズイミダゾール	<0.016μg/ml

【0046】次に本発明を更に詳しく説明するためにいくつかの実施例を示すが、本発明はこれらのものに限定されるものではない。また、実施例中¹H N.M.R.スペクトラムはVarian社 FT NMR(400MHz)で測定した。

【0047】尚、以下、Trはトリチル基を、SEMはトリメチルシリルエトキシメチル基を、Bnはベンジル

基をそれぞれ示す。

【0048】

【実施例】

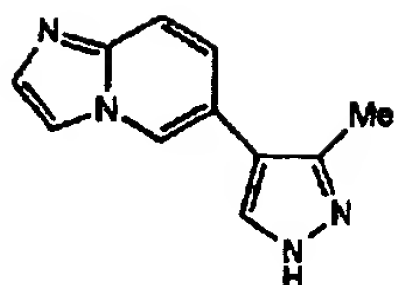
実施例1

6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)
[1,2-a]イミダゾピリジン

19

【0049】

【化29】



【0050】4-ジメチルアミノ-3-(6-イミダゾ[1,2-a]ピリジニル)-3-ブテン-2-オン (M. Yamanaka et al. Chem. Pharm. Bull., 39(6), 1556-67, 1991) 31.41gをエタノール125mlに溶解させ、ヒドラジン-水和物13.7gを加え1時間加熱還流した。冷後、析出した結晶を濾取、冷エタノール洗し乾燥すると、標題化合物が無色針状晶として得られた (収量21.25g)。

m.p.: 230~231° (dec)

MS: 199 (MH⁺)

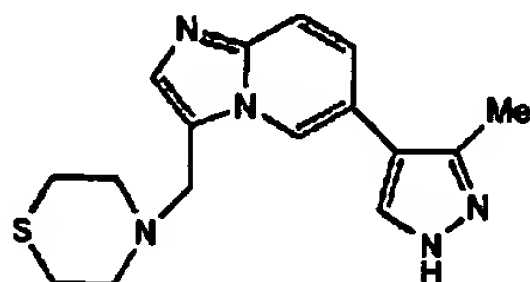
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.7 (1H, br), 8.58 (1H, m), 7.92 (1H, br, s), 7.56 (1H, d, J=9.3Hz), 7.54 (1H, d, J=1.1Hz), 7.35 (1H, dd, J=1.8, 9.3Hz), 2.37 (3H, s)

【0051】実施例2

3-チオモルホリノメチル-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) [1, 2-a] イミダゾピリジン

【0052】

【化30】



【0053】チオモルホリン780mgをエタノール20mlに溶解し、2NHC13.78ml, 37%ホルマリン613mgを加え30分攪拌した。これに6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) [1, 2-a] イミダゾピリジン500mgを加え6時間加熱還流した。冷後、NaHCO₃でアルカリ性とした後、ジクロロメタン70mlで抽出した。溶媒留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc-Acetone=3-1) にて精製すると褐色アモルファス状固体が909mg得られた。CH₂Cl₂より再結晶すると標題化合物が無色針状晶として400mg得られた。

m.p.: 222~223°

MS: 314 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.75 (1H, br), 8.41 (1H, br, s), 7.56 (1H, d, J=9.3Hz), 7.45 (1H, s), 7.39 (1H, dd, J=9.3, 1.3Hz), 3.84 (2H, s), 2.66~2.54 (8H, m), 2.41 (3H, s)

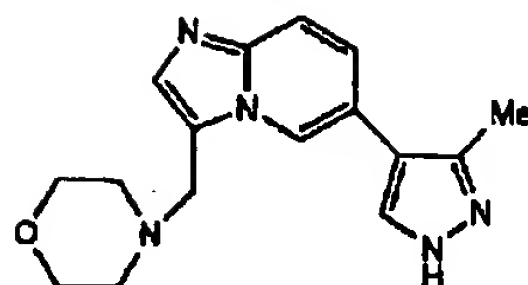
【0054】実施例3

3-モルホリノメチル-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) [1, 2-a] イミダゾピリジン

【0055】

【化31】

20



【0056】モルホリン660mgに2NHC13.78ml, 37%ホルマリン614mgを加え室温で1時間攪拌した。これに6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) [1, 2-a] イミダゾピリジン500mgを加え、7時間80℃にて攪拌した。冷後、NaHCO₃を加えアルカリ性とした後、ジクロロメタン100mlで抽出した。溶媒留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc-MeOH=10-1) にて精製すると581mg固体が得られた。これをEtOAcより再結晶すると標題化合物が無水針状晶として55mg得られた。

m.p.: 244~246°

MS: 298 (MH⁺)

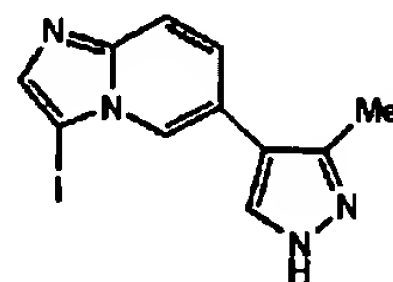
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.7 (1H, br), 8.45 (1H, br, s), 7.56 (1H, dd, J=9.3, 0.8Hz), 7.46 (1H, s), 7.40 (1H, dd, J=1.8, 9.3Hz), 3.83 (2H, s), 3.52 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.38 (4H, m)

【0057】実施例4

3-ヨード-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

【0058】

【化32】



【0059】6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) [1, 2-a] イミダゾピリジン 200mgをメタノール10mlに溶解させ、ヨウ素254mgを加え室温にて1時間攪拌した。さらにヨウ素254mgを加え1時間攪拌した。ジクロロメタン50mlを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水洗し、MgSO₄で乾燥した。溶媒留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂-MeOH=97.5-2.5) にて精製し、ジクロロメタンより再結晶すると、標題化合物が無色結晶として150mg得られた。

m.p.: 218° (decomp.)

MS: 325 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.75 (1H, br, NH), 8.17 (1H, m, H-5), 7.70 (1H, s, H-2), 7.63 (1H, dd, J=9.3, 0.9Hz, H-8), 7.47 (1H, dd, J=9.3, 1.8Hz, H-7), 2.40 (3H, s, Me)

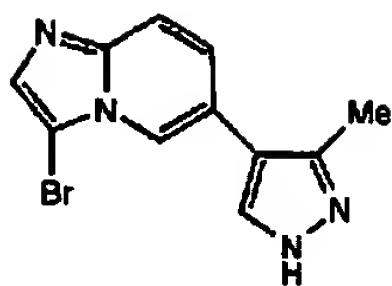
【0060】実施例5

3-ブロモ-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

【0061】

21

【化33】



【0062】6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)〔1, 2-a〕イミダゾピリジン 795mgをジクロロメタン-メタノール(2-1)混液20mlに溶解させ、トリエチルアミン0.48ml、続いて1MBr₂/CH₂Cl₂ 3.43mlを加え、室温にて1時間攪拌した。ジクロロメタン100mlを加え、水洗し、有機層をMgSO₄で乾燥した。MeOH-EtOAcより再結晶すると標題化合物が淡黄色結晶として820mg得られた。

m.p.: 264~265° (decomp.)

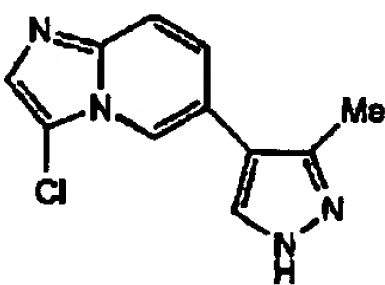
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.07(1H, dd, J=0.9, 1.6Hz, H-5), 7.72(1H, dd, J=0.9, 9.3Hz, H-8), 7.68(1H, br), 7.62(1H, s, H-2), 7.33(1H, dd, J=1.6, 9.3Hz, H-7), 2.43(3H, s, Me)

【0063】実施例6

3-クロロ-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン

【0064】

【化34】



【0065】6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)〔1, 2-a〕イミダゾピリジン 240mgをメタノール30mlに溶解させ、N-クロロスクシンイミド(NCS)180mgを加え、室温にて4時間攪拌した。溶媒を留去し、ジクロロメタン100mlで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、溶媒留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂-MeOH=98-2)にて精製すると、標題化合物が無色結晶として280mg得られた。

m.p.: 207~208°C

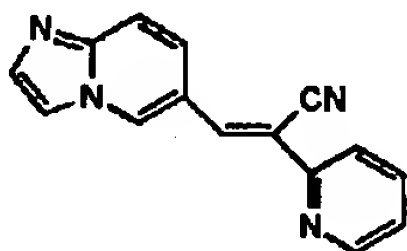
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.19(1H, m, H-5), 8.08(1H, d, J=8.8Hz, H-8), 7.77(1H, s), 7.72(1H, s), 7.62(1H, dd, J=8.8, 0.7Hz, H-7), 2.50(3H, s, Me)

【0066】実施例7

6-(2-シアノ-2-(2-ピリジル)エテニル)イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン

【0067】

【化35】



22

【0068】イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-6-カルボキシアルデヒド1.02g、2-シアノメチルピリジン900mgをエタノール50mlに溶解させナトリウムメチラート95mgを加え、80°Cで1時間攪拌した。反応液を約1/3まで留去し、析出した結晶を濾取、冷エタノール洗し、乾燥すると標題化合物が淡黄色結晶として950mg得られた。

m.p.: 149~151°C

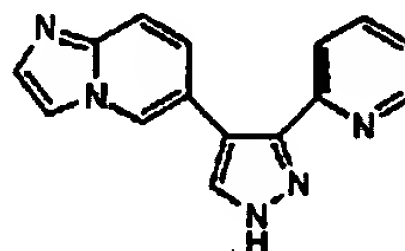
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.82(1H, m), 8.65(1H, ddd, J=0.9, 1.6, 4.6Hz), 8.46(1H, s), 7.94(1H, dd, J=1.8, 9.5Hz), 7.83(1H, ddd, J=1.8, 7.8, 7.8Hz), 7.78(1H, s), 7.78~7.76(1H, m), 7.73(1H, m), 7.69(1H, m), 7.32(1H, ddd, J=1.3, 4.6, 7.8Hz)

【0069】実施例8

6-(3-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン

【0070】

【化36】



【0071】トリメチルシリルジアゾメタン(約10% n-ヘキサン溶液、東京化成株式会社製)10mlのTHF10ml溶液に-78°Cにてn-ブチルリチウム(1.6mol/l: n-ヘキサン溶液)3.6mlを加え、同温度にて20分間攪拌した。これに実施例7の化合物0.95gのTHF50ml溶液を20分かけて滴下し、徐々に室温まで昇温させながら4時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン150mlで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。カラムクロマトグラフィー(EtOAcのみ)にて精製後、360mgをとり、これにエタノール30ml、濃塩酸1.2ml、フッ化カリウム70mgを加え0.5時間加熱還流した。冷後、炭酸カリウム溶液を加えてアルカリ性とし、エタノールを減圧下留去して、EtOAc100mlで抽出した。有機層を分取し、MgSO₄乾燥後、溶媒を留去し、残渣をメタノールより再結晶すると標題化合物が無色結晶として150mg得られた。

m.p.: 287~290° (decomp.)

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.60~8.58(1H, m), 8.43~8.42(1H, m), 8.05~8.00(1H, m), 7.77(1H, d, J=1.5Hz), 7.74(1H, s), 7.66~7.64(1H, m), 7.66(1H, d, J=1.5Hz), 7.56~7.44(2H, m), 7.30~7.25(1H, m)

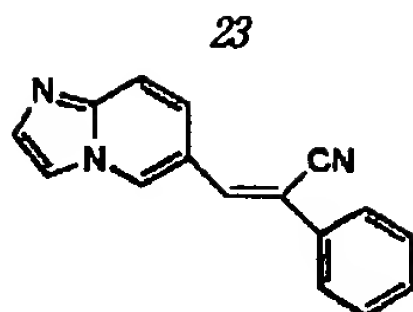
【0072】実施例9

6-(2-シアノ-2-フェニル)エテニルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン

【0073】

【化37】

50



【0074】イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-6-カルボキシアルデヒド1.02g、フェニルアセトニトリル0.86gをエタノール10mlに溶解させナトリウムメチラート87mgを加え、80℃にて1時間攪拌した。反応液より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂-MeOH=98-2) にて精製すると、標題化合物が淡黄色の結晶として得られた。酢酸エチル-エーテル-ヘキサンにて再結晶し、淡黄色粉末を得た (収量1.01g)。

m.p.: 159~161° (decomp.)

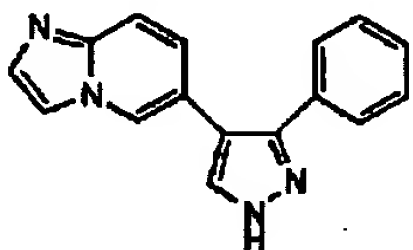
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.76(1H, dd, J=0.9, 1.6Hz), 7.74(1H, dd, J=1.6, 9.3Hz), 7.71~7.69(2H, m), 7.69~7.66(3H, m), 7.50~7.41(4H, m)

【0075】実施例10

6-(2-シアノ-2-フェニル)エテニルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン

【0076】

【化38】



【0077】トリメチルシリルジアゾメタン (約10% n-ヘキサン溶液) 10mlのTHF30ml溶液に-78℃にてn-ブチルリチウム (1.6mol/l: n-ヘキサン溶液) 3.6mlを加え、同温度にて20分間攪拌した。これに実施例9の化合物900mgのTHF10ml溶液を20分かけて滴下し、徐々に室温まで昇温させながら4時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン100mlで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。カラムクロマトグラフィー (EtOAc-MeOH=98.5:1.5) にて精製後、300mgをとり、これにエタノール15ml、濃塩酸26滴、フッ化カリウム53mgを加え1.5時間加熱還流した。冷後、炭酸カリウム溶液を加えてアルカリ性とし、エタノールを減圧下留去して、ジクロロメタン100mlで抽出した。有機層を分取し、MgSO₄乾燥後、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc-MeOH=98:2) にて精製すると、標題化合物が淡褐色アモルファス状固体として140mg得られた。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.09(1H, m), 7.75(1H, s), 7.63(1H, d, J=1.1Hz), 7.56(1H, d, J=9.3Hz), 7.53(1H, d, J=1.1Hz), 7.47~7.37(5H, m), 7.08(1H, dd, J=1.6, 9.3Hz)

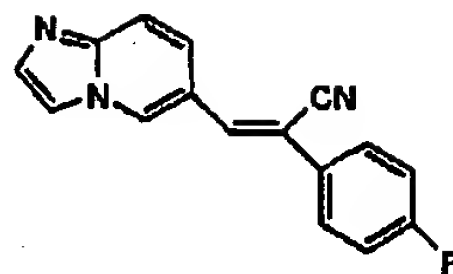
【0078】実施例11

6-[2-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)]エテニルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン

24

【0079】

【化39】



【0080】イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-6-カルボキシアルデヒド1.02g、4-フルオロフェニルアセトニトリル1.01gをエタノール200mlに溶解させナトリウムメチラート90mgを加え、90℃にて1時間攪拌した。反応液より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc-MeOH=98-2) にて精製し、EtOAc-Ether-Hexaneより再結晶すると標題化合物が無色結晶として得られた (収量1.22g)。

m.p.: 157~159℃

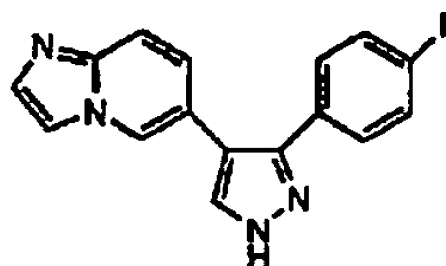
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 7.74~7.71(1H, m), 7.71(1H, s), 7.70(1H, s), 7.68~7.67(2H, m), 7.65(2H, dd, J=5.0, 8.7Hz), 7.37(1H, s), 7.17(2H, t, J=8.7Hz)

【0081】実施例12

6-[3-(4-フルオロフェニル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン

【0082】

【化40】



【0083】トリメチルシリルジアゾメタン (約10% n-ヘキサン溶液) 10mlのTHF10ml溶液に-78℃にてn-ブチルリチウム (1.6mol/l: n-ヘキサン溶液) 3.6mlを加え、同温度にて20分間攪拌した。これに実施例11の化合物1.0gのTHF50ml溶液を20分かけて滴下し、徐々に室温まで昇温させながら4時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン100mlで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。カラムクロマトグラフィー (EtOAc-MeOH=98:2) にて精製した。これにエタノール50ml、濃塩酸3ml、フッ化カリウム200mgを加え0.5時間加熱還流した。冷後、炭酸カリウム溶液を加えてアルカリ性とし、エタノールを減圧下留去して、ジクロロメタン100mlで抽出した。有機層を分取し、MgSO₄乾燥後、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc-MeOH=98:2) にて精製した。MeOH-EtOAcより再結晶すると標題化合物が無色結晶として500mg得られた。

m.p.: 227~228℃

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.08(1H, dd, J=0.9, 1.4Hz), 7.74(1H, d, J=1.1Hz), 7.65(1H, d, J=1.1Hz), 7.58(1H, dd, J=0.9, 9.3Hz), 7.54(1H, s), 7.48~7.44(2H, m), 7.10~7.04(3

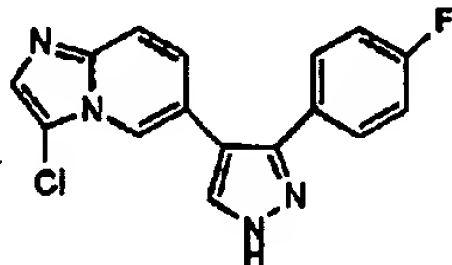
H, m)

【0084】実施例13

3-クロロ-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

【0085】

【化41】



【0086】6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン 150mgをメタノール20mlに溶解させ、N-クロロスクシンイミド (NCS) 94mgを加え、70℃にて1時間攪拌した。溶媒を留去しジクロロメタン50mlで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、溶媒留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー(EtOAc-MeOH=98-2)にて精製すると標題化合物が淡黄色アモルファス状固体として64mg得られた。

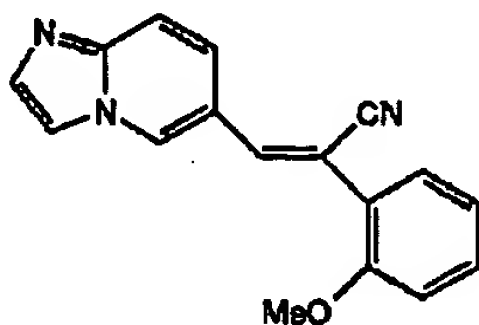
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 8.04(1H, dd, J=0.9, 1.8Hz), 7.78(1H, s), 7.57(1H, s), 7.56(1H, dd, J=0.9, 9.3Hz), 7.48~7.44(2H, m), 7.11~7.05(3H, m)

【0087】実施例14

6-[2-シアノ-2-(2-メトキシフェニル)]エテニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン

【0088】

【化42】



【0089】イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキシアリデヒド1.02g、2-メトキシフェニルアセトニトリル1.13gをエタノール20mlに溶解させナトリウムメチラート76mgを加え、90℃で8時間攪拌した。反応液より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂-MeOH=98:2)にて精製すると、標題化合物が淡黄色固体として得られた(収量1.07g)。

m.p. : 174~176℃

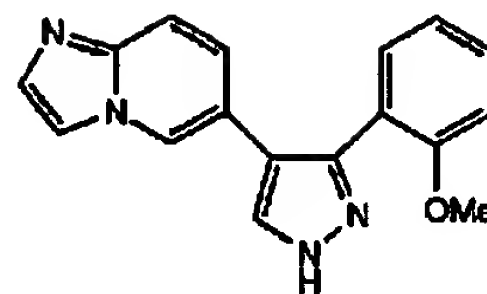
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 8.84(1H, m), 7.87(1H, d, J=9.3Hz), 7.76(1H, dd, J=9.3, 1.6Hz), 7.75(1H, m), 7.71(1H, s), 7.46~7.39(2H, m), 7.45(1H, s), 7.05(1H, td, J=1.1, 7.5Hz), 7.00(1H, d, J=8.4Hz), 3.94(3H, s)

【0090】実施例15

6-[3-(2-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

【0091】

【化43】



【0092】トリメチルシリルジアゾメタン(約10% n-ヘキサン溶液) 10mlのTHF10ml溶液に-78℃にてn-ブチルリチウム(1.6mol/l : n-ヘキサン溶液) 3.6mlを加え、同温度にて20分間攪拌した。これに実施例14の化合物1.06gのTHF50ml溶液を20分かけて滴下し、徐々に室温まで昇温させながら2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン100mlで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。カラムクロマトグラフィー(EtOAcのみ)にて精製後、750mgをとり、これにエタノール50ml、濃塩酸2ml、フッ化カリウム120mgを加え0.5時間加熱還流した。冷後、炭酸カリウム溶液を加えてアルカリ性とし、エタノールを減圧下留去して、ジクロロメタン150mlで抽出した。有機層を分取し、MgSO₄乾燥後、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(EtOAc-MeOH=98:2)にて精製すると標題化合物が無色不定形固体として170mg得られた。

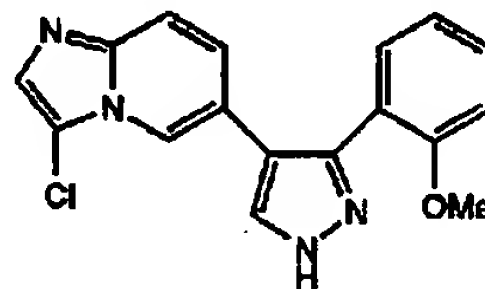
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 8.20(1H, m), 7.96(1H, d, J=8.4Hz), 7.76(1H, s), 7.73(1H, d, J=1.8Hz), 7.60(1H, d, J=1.8Hz), 7.43~7.38(2H, m), 7.24~7.23(1H, m), 7.05(1H, d, J=8.4Hz), 6.95~6.91(1H, m), 3.85(3H, s)

30 【0093】実施例16

3-クロロ-6-[3-(2-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

【0094】

【化44】



【0095】6-[3-(2-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン 80mgをメタノール15mlに溶解させ、N-クロロスクシンイミド(NCS)80mgを加え、室温にて3時間攪拌した。溶媒を留去し、ジクロロメタン50mlで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、溶媒留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー(EtOAc-MeOH=98:2)にて精製すると標題化合物が淡黄色アモルファス状固体として50mg得られた。

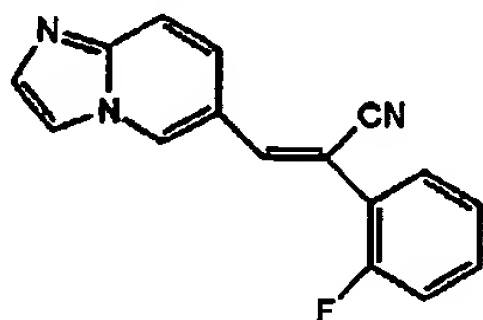
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 8.10 (1H, dd, $J=0.9, 1.6\text{Hz}$), 7.78 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.59 (1H, s), 7.38 (1H, ddd, $J=8.4, 7.5, 1.6\text{Hz}$), 7.27~7.24 (2H, m), 7.04 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.91 (1H, td, $J=1.1, 7.5\text{Hz}$), 3.87 (3H, s)

【0096】実施例17

6-〔2-シアノ-2-(2-フルオロフェニル)〕エ
テニル イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン

【0097】

【化45】



【0098】イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-6-カルボキシアリド1.02g、2-フルオロフェニルアセト
ニトリル1.01gをエタノール20mlに溶解させナトリウム
メチラート90mgを加え、80℃で7時間攪拌した。反応液
より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(E
tOAc-MeOH=98:2)にて精製すると、標題化合物が淡黄色
固体として得られた(収量930mg)。

m.p.: 161~162℃

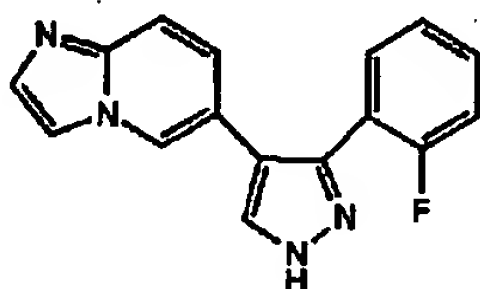
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 8.75 (1H, dd, $J=0.9, 1.6\text{Hz}$), 7.76 (1H, dd, $J=1.6, 9.3\text{Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 7.72~7.68 (1H, m), 7.68 (1H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 7.61 (1H, td, $J=7.8, 1.8\text{Hz}$), 7.53 (1H, s), 7.44~7.37 (1H, m), 7.29~7.17 (2H, m)

【0099】実施例18

6-〔3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾ
ール-4-イル〕イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン

【0100】

【化46】



【0101】トリメチルシリルジアゾメタン(約10% n-
ヘキサン溶液) 10mlのTHF10ml溶液に-78℃にてn-
ブチルリチウム (1.6mol/l : n-ヘキサン溶液) 3.6ml
を加え、同温度にて20分間攪拌した。これに実施例17
の化合物0.9gのTHF50ml溶液を20分かけて滴下し、徐々
に昇温させながら2.5時間攪拌した。飽和塩化アンモニ
ウム溶液を加え、ジクロロメタン90mlで抽出した。有機
層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留
去した。カラムクロマトグラフィー(EtOAc-MeOH=98:2)
にて精製後、1.19gをとり、これにエタノール50ml、濃
塩酸 2ml、フッ化カリウム120mgを加え0.5時間加熱還流
した。冷後、炭酸カリウム溶液を加えてアルカリ性と

し、エタノールを減圧下留去して、ジクロロメタン100ml
で抽出した。有機層を分取し、 MgSO_4 乾燥後、溶媒を留
去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(EtOAc-MeOH=9
7:3)にて精製した。EtOAc-n-Hexaneより再結晶すると標
題化合物が無色粉末として140mg得られた。

m.p.: 226~228℃

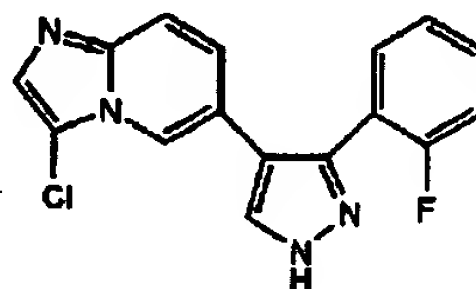
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 8.08 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.63 (1H, d, $J=0.9\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=0.9\text{Hz}$), 7.41~7.36 (2H, m), 7.20~7.13 (2H, m), 7.06 (1H, dd, $J=1.6, 9.2\text{Hz}$)

【0102】実施例19

3-クロロ-6-〔3-(2-フルオロフェニル)-1
H-ピラゾール-4-イル〕イミダゾ〔1, 2-a〕ピ
リジン

【0103】

【化47】



【0104】6-〔3-(2-フルオロフェニル)-1
H-ピラゾール-4-イル〕イミダゾ〔1, 2-a〕ピ
リジン 170mgをメタノール20mlに溶解させ、N-クロロ
スクシンイミド (NCS) 100mgを加え、室温にて4時間攪
拌した。溶媒を留去し、ジクロロメタン50mlで抽出し、
飽和食塩水で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、溶媒
留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー(EtOAc-MeOH=
98:2)にて精製すると標題化合物が淡黄色固体として100
mg得られた。

m.p.: 188~189℃

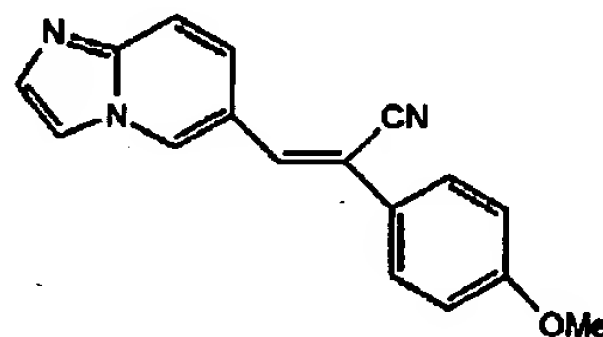
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 8.02 (1H, m), 7.84 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.44~7.38 (2H, m), 7.21~7.15 (2H, m), 7.12 (1H, dd, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$)

【0105】実施例20

6-〔2-シアノ-2-(4-メトキシフェニル)〕エ
テニル イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン

【0106】

【化48】



【0107】イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-6-カルボキシアリド1.02g、4-メトキシフェニルアセ
トニトリル1.13gをエタノール20mlに溶解させナトリウ
ムメチラート120mgを加え、80℃で1時間攪拌した。冷

29

後、析出した結晶を濾取、冷エタノール洗して乾燥すると、標題化合物が淡黄色結晶として得られた（収量1.18g）。

m.p.: 125~127°C

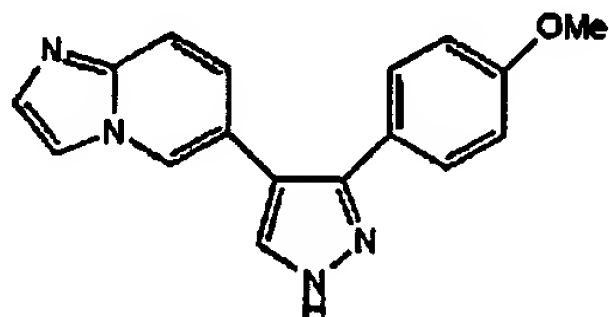
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.73(1H, s), 7.70~7.66(3H, m), 7.61(2H, d, J=8.2Hz), 7.32(1H, s), 7.26(1H, d, J=1.1Hz), 6.98(2H, d, J=8.2Hz), 3.87(3H, s)

【0108】実施例21

6-[3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

【0109】

【化49】



【0110】トリメチルシリルジアゾメタン（約10% n-ヘキサン溶液）10mlのTHF10ml溶液に-78°Cにてn-ブチルリチウム（1.6mol/l: n-ヘキサン溶液）3.6mlを加え、同温度にて20分間撹拌した。これに実施例20の化合物1.06gのTHF50ml溶液を20分かけて滴下し、徐々に室温まで昇温させながら5時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン150mlで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。カラムクロマトグラフィー（EtOAc-MeOH=98:2）にて精製後、800mgをとり、これにエタノール50ml、濃塩酸1.4ml、フッ化カリウム80mgを加え0.5時間加熱還流した。冷後、炭酸カリウム溶液を加えてアルカリ性とし、エタノールを減圧下留去して、ジクロロメタン100mlで抽出した。有機層を分取し、MgSO₄乾燥後、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（EtOAc-MeOH=98:2）にて精製すると標題化合物が淡黄色固体として340mg得られた。

m.p.: 226~227°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.09(1H, m), 7.72(1H, d, J=1.1Hz), 7.63(1H, d, J=1.1Hz), 7.56(1H, dd, J=9.3, 0.7Hz), 7.53(1H, s), 7.38(2H, d, J=8.2Hz), 7.09(1H, dd, J=9.3, 1.6Hz), 6.91(2H, d, J=8.2Hz), 3.84(3H, s)

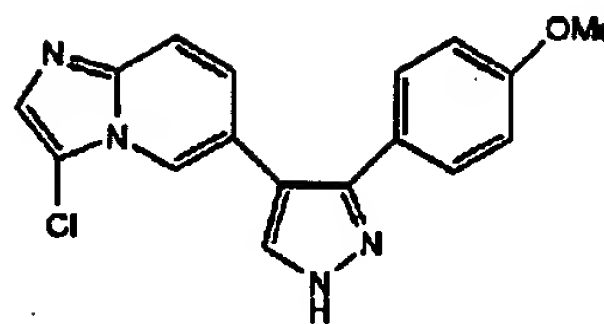
【0111】実施例22

3-クロロ-6-[3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

【0112】

【化50】

30



【0113】6-[3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン 300mgをメタノール50mlに溶解させ、N-クロロスクシンイミド（NCS）200mgを加え、室温にて3時間撹拌した。溶媒を留去し、ジクロロメタン100mlで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、溶媒留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー（EtOAc-MeOH=98:2）にて精製すると標題化合物が淡黄色結晶として150mg得られた。

m.p.: 208~210°C

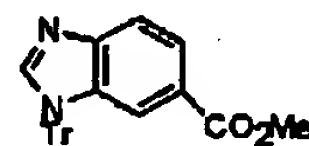
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.05(1H, dd, J=0.9, 1.6Hz), 7.77(1H, s), 7.56(1H, s), 7.53(1H, dd, J=0.9, 9.3Hz), 7.37(2H, d, J=8.9Hz), 7.12(1H, dd, J=1.6, 9.3Hz), 6.92(2H, d, J=8.9Hz), 3.84(3H, s)

【0114】製造例1

1-トリフェニルメチルベンズイミダゾール6-カルボン酸メチルエステル

【0115】

【化51】



【0116】ベンズイミダゾール-5-カルボン酸95.0gをメタノール800mlに加え、さらに濃硫酸86.1gを加え、16時間加熱還流した。冷後、炭酸カリウム水溶液を加えて中和し、メタノールを減圧留去した。生じた沈澱を濾取し、100°Cにて乾燥すると、ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステルが褐色粉末として得られた（収量103g）。これを精製せずに次の反応に用いた。ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル52.85gをDMF260mlに懸濁し、水素化ナトリウム13.2gを加え、1時間撹拌した。トリフェニルメチルクロリド100gを加え、室温にて1.5時間撹拌した。反応液を氷水4lに加え、生じた沈澱を濾取し、乾燥した。得られた粉末にメタノール1.2lを加え撹拌し、不溶性の固体を濾取した。これをCH₂Cl₂-MeOHより再結晶すると、標題化合物が無色結晶として得られた（収量65.8g）。

m.p.: 171~173°C

MS: 419(MH⁺)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.08(1H, s, H-2), 7.78~7.76(2H, m), 7.42~7.37(9H, m), 7.17~7.12(7H, m), 3.69(3H, s, Me)

【0117】製造例2

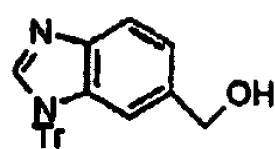
1-トリフェニルメチル-6-ヒドロキシメチルベン

31

ズイミダゾール

【0118】

【化52】



【0119】製造例1の化合物89.74gをTHF1000mlに溶解し、窒素気流下、水素化リチウムアルミニウム(LiAlH₄)20.3gのTHF100ml溶液に1時間かけて滴下し、更に室温にて3時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム(NH₄Cl)水溶液54mlを注意して加え、濾過、溶媒を留去すると標題化合物が無色アモルファス状固体として得られた(収量75.0g)。

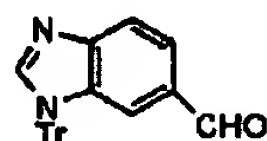
¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 7.93(1H, s, H-2), 7.75(1H, d, J=8.2Hz, H-4), 7.34~7.16(16H, m, φ, H-7), 6.45(1H, d, J=0.7Hz, H-7), 4.46(2H, s, CH₂)

【0120】製造例3

1-トリフェニルメチル-6-ホルミルベンズイミダゾール

【0121】

【化53】



【0122】製造例2の化合物75.0gをジクロロメタン1000mlに溶解し、活性化二酸化マンガン(MnO₂)225gを加え、室温にて1日攪拌した。メタノールの100mlを加え、濾過、残渣をジクロロメタン-メタノール(5:1)1lで洗浄した。得られた溶液を合して溶媒を留去し、エタノールで再結晶すると標題化合物が無色結晶として得られた(収量48.5g)。

m.p.: 199~200°C

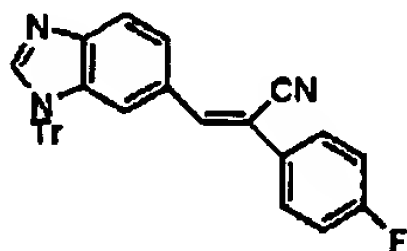
¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 9.66(1H, s, CHO), 8.10(1H, s, H-2), 7.88(1H, d, J=8.4Hz, H-4), 7.74(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz, H-5), 7.36~7.16(15H, m, φ), 6.95(1H, m, H-7)

【0123】実施例23

1-トリフェニルメチル-6-(2-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)エテニル)ベンズイミダゾール

【0124】

【化54】



【0125】製造例3の化合物53.1gを4-フルオロフェニルアセトニトリル(p-F-C₆H₄CH₂CN)18.5gをエタノールに懸濁し、28%ナトリウムメチラート-メタノール溶液6.6mlを加え、2時間加熱還流した。冷後、生じた沈澱を濾取し、冷エタノールで洗浄すると、標題化合物が淡

32

黄色結晶として得られた(収量52.4g)。

m.p.: 210~212°C

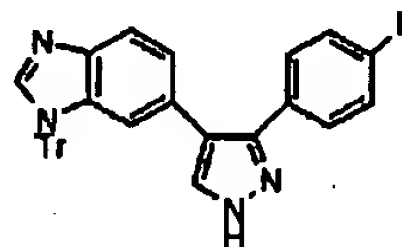
¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 8.01(1H, s, H-2), 7.84(1H, d, J=8.6Hz, H-4), 7.81(1H, dd, J=8.6, 1.6Hz, H-5), 7.53~7.50(2H, m, φ), 7.36~7.21(15H, m, Tr), 7.16(1H, s, CH), 7.07(2H, dd, J=8.8, 8.6Hz), 7.01(1H, m, H-7)

【0126】実施例24

1-トリフェニルメチル-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

【0127】

【化55】



【0128】トリメチルシリルジアゾメタン(約10% n-ヘキサン溶液)34mlのTHF34ml溶液に-78°Cにて、n-ブチルリチウム(1.6mol/l: n-ヘキサン溶液)25mlを加え同温度にて20分間攪拌した。これに実施例23の化合物7.22gのTHF80ml溶液を20分かけて滴下し、徐々に室温まで昇温させながら4時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン200mlで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をTHF50mlに溶解させ、これに1MテトラブチルアンモニウムフロライドのTHF溶液50mlを加え、室温にて一夜攪拌した。反応液に水100mlを加え、減圧下にTHFを留去すると、沈澱が生じた。これを濾取、水洗し、乾燥後、ジクロロメタンで再結晶すると、標題化合物が無色の結晶として得られた(収量6.92g)。

m.p.: 224~226°C

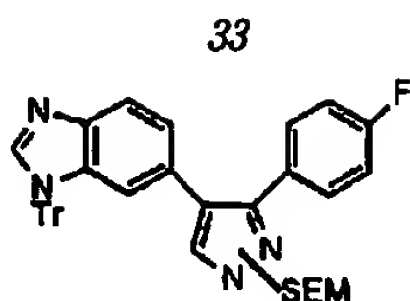
¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 7.88(1H, s, H-2), 7.70(1H, dd, J=0.7, 8.4Hz, H-4), 7.33~7.24(10H, m), 7.19(2H, dd, J=8.8, 5.3Hz, φ-F), 7.13~7.09(7H, m), 6.87(2H, t, J=8.8Hz, φ-F), 6.38(1H, m, H-7)

【0129】実施例25

1-トリフェニルメチル-6-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-3-(4-フルオロフェニル)-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール
1-トリフェニルメチル-6-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-5-(4-フルオロフェニル)-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

【0130】

【化56】



【0131】実施例24の化合物6.92gをDMF100mlに懸濁し、水素化ナトリウム(60% in oil)637mgを加え、40分間攪拌すると、透明な溶液が得られた。これにトリメチルシリルエトキシメチルクロリド2.82mlを加え、室温にて3時間攪拌した。水300mlを加え、ジクロロメタン300mlで抽出した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーに付し、1%メタノール-ジクロロメタンで溶出すると、標題化合物のほぼ1:1の混合物が、アメ状物として得られた(収量8.13g)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 7.91(0.5H, s), 7.85(0.5H, s), 7.73(0.5H, d, J=8.4Hz), 7.66(0.5H, d, J=8.4Hz), 7.39~7.10(19H, m), 7.10~7.05(1H, m), 6.95(1H, t, J=8.6Hz), 6.85(1H, t, J=8.8Hz), 6.40(0.5H, d, J=1.5Hz), 6.35(0.5H, d, J=1.5Hz), 5.40(1H, s), 5.19(1H, s), 3.68~3.63(2H, m), 0.97~0.89(2H, m), 0.03~0.00(9H, m)

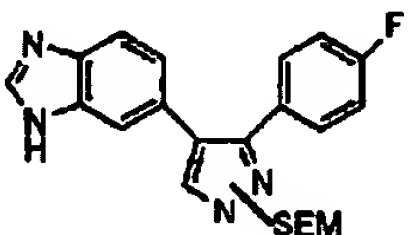
【0132】実施例26

5-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-3-(4-フルオロフェニル)-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

5-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-5-(4-フルオロフェニル)-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

【0133】

【化57】



【0134】実施例25の化合物8.13gをメタノールの50mlに溶解し、1N塩酸13mlを加えた。この溶液を、10%パラジウム-カーボン(Pd-C)2.8gのメタノール10ml溶液に加え、水素気流下50℃で1時間攪拌した。冷後、反応液を濾過し、濾液に飽和重層水を加えて中和し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーに付し、2%メタノール-ジクロロメタンで溶出すると、標題化合物のほぼ1:1の混合物が無色アモルファス状固体として得られた(収量4.16g)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 12.5(1H, br), 8.26(0.5H, s), 8.21(0.5H, s), 8.17(0.5H, s), 7.95(0.5H, s), 7.52~7.47(3H, m), 7.38(1H, t, J=9.0Hz), 7.21(1H, t, J=9.0Hz), 7.12(0.5H, dd, J=1.6, 8.4Hz), 7.08(0.5H, dd, J=1.6, 8.4Hz), 5.52(1H, s), 5.35(1H, s), 3.73(1H, dd, J=7.9, 8.1Hz), 3.61(1H, dd, J=8.1, 8.1Hz), 0.95(1H, dd, J=7.9, 8.1Hz), 0.87(1H,

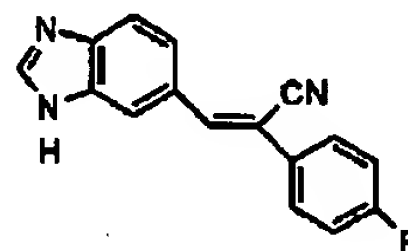
dd, J=7.9, 8.1Hz), 0.05~0.0(9H, m)

【0135】実施例27

5-[2-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)エチニル]-1H-ベンズイミダゾール

【0136】

【化58】



【0137】実施例23の化合物50.0gをメタノール100mlに懸濁させ、ピリジン塩酸塩11.43gを加え、70℃で1.5時間攪拌した。冷却後、反応液を濾過し、エタノール、次いで飽和炭酸水素ナトリウム氷水で洗浄し、乾燥すると、標題化合物が淡黄色の固体として得られた。

m.p.: 254~255℃

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.94(1H, s), 8.34(1H, br, s), 8.18(1H, s), 7.93(1H, dd, J=1.1, 8.6Hz), 7.86~7.80(3H, m), 7.37(2H, t, J=8.9Hz)

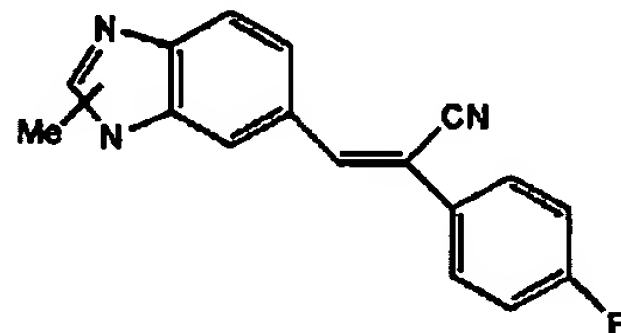
【0138】実施例28

1-メチル-6-[2-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)]エチニルベンズイミダゾール

1-メチル-5-[2-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)]エチニルベンズイミダゾール

【0139】

【化59】



【0140】実施例27の化合物350mgをDMF10mlに溶解し、水素化ナトリウム(60% in oil)100mgを加え、室温で45分間攪拌した。これにヨウ化メチル192mgを加え、室温にて4時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタン100mlで抽出した。溶媒留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂-MeOH=9:1)にて精製すると、標題化合物の混合物が褐色の不定形固体として得られた(収量200mg)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.26(0.4H, m), 8.21(0.6H, m), 8.14(0.6H, dd, J=1.8, 8.4Hz), 8.03(0.4H, s), 7.99(0.6H, s), 7.90(0.4H, m), 7.75~7.70(2H, m), 7.69~7.66(0.4H, m), 7.68~7.66(1H, m), 7.53(0.6H, d, J=8.4Hz), 7.23~7.17(2H, m), 3.96(1.2H, s, Me), 3.93(1.8H, s, Me)

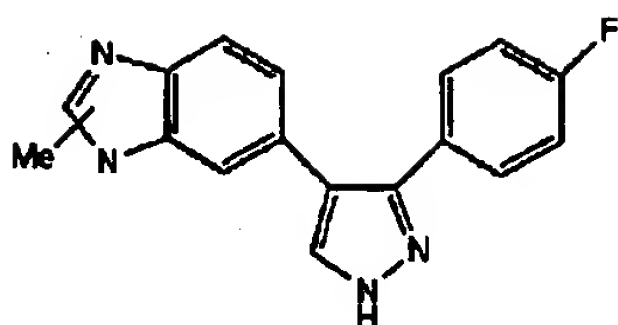
【0141】実施例29

1-メチル-5 or 6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

【0142】

35

【化60】



【0143】トリメチルシリルジアゾメタン (約10% n-ヘキサン溶液) 1.85mlのTHF 5ml溶液に-78℃にて、n-ブチルリチウム (1.6mol/l:ヘキサン溶液) 0.68mlを加え、同温度にて20分間攪拌した。これに実施例28の化合物200mgのTHF10ml溶液を20分かけて滴下し、徐々に昇温させながら4時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン100mlで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をTHF10mlに溶解させ、これに1MテトラブチルアンモニウムフロリドのTHF溶液5mlを加え、室温にて2時間攪拌した。水50mlを加え、減圧下にTHFを留去すると、沈澱が生じた。これを濾取、水洗し、乾燥後、カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂-MeOH=9:1)にて精製した。第1画分より6-ピラゾール体が得られ、CH₂Cl₂より再結晶すると、無色結晶として36mg得られた。第2画分より5-ピラゾール体が淡褐色アモルファス状固体として得られた (収量51mg)。

m.p.: 230~231℃

6-ピラゾール体

MS: 293(MH⁺)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 13.05(1H, br), 8.14(1H, s), 7.54(1H, d, J=8.4Hz), 7.46(1H, d, J=1.6Hz), 7.45~7.41(2H, m), 7.20~7.10(2H, m), 7.02(1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 3.75(3H, s)

5-ピラゾール体

MS: 293(MH⁺)

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 7.87(1H, s), 7.74(1H, d, J=1.6Hz), 7.42(2H, dd, J=8.8, 5.4Hz), 7.32(1H, d, J=8.2Hz), 7.21(1H, dd, J=8.2, 1.6Hz), 7.12(1H, s), 6.98(2H, dd, J=8.8, 8.8Hz), 3.85(3H, s)

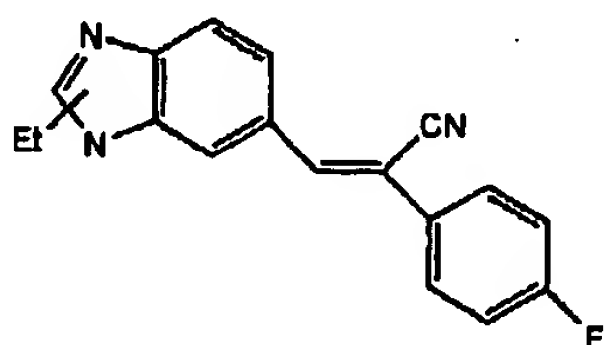
【0144】実施例30

1-エチル-6-[2-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)]エテニルベンズイミダゾール

1-エチル-5-[2-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)]エテニルベンズイミダゾール

【0145】

【化61】



36

【0146】実施例27の化合物700mgをTHFに懸濁させ、水素化ナトリウム(60% in oil)160mgを加え、室温で45分間攪拌した。これにヨウ化エチル833mgを加え、50℃で4時間攪拌後、更に416mgを加え、同温にて更に4時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタン100mlで抽出した。溶媒留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂-MeOH=99:1)にて精製すると、標題化合物の混合物が褐色のアモルファス状固体として得られた (収量580mg)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.26(1/3H, m), 8.16(2/3H, m), 8.09(1/3H, m), 8.07(1/3H, m), 8.03(1/3H, s), 8.00(2/3H, s), 7.85(1/3H, dd, J=0.5, 8.4Hz), 7.70~7.66(2H, m, φ), 7.63(1/3H, s), 7.62(2/3H, s), 7.60(2/3H, dd, J=1.8, 8.4Hz), 7.50(2/3H, d, J=8.4Hz), 7.18~7.13(2H, m, φ)

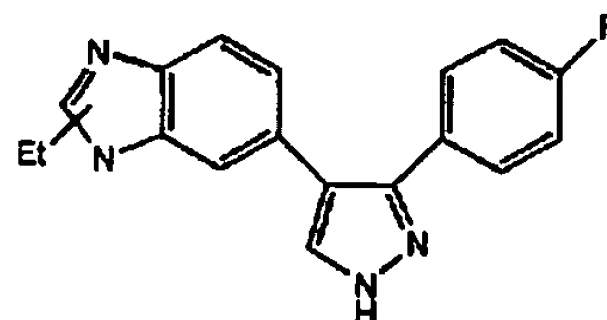
【0147】実施例31

1-エチル-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

1-エチル-5-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

【0148】

【化62】



【0149】トリメチルシリルジアゾメタン (約10% n-ヘキサン溶液) 4.83mlのTHF 5ml溶液に-78℃にてn-ブチルリチウム (1.6mol/l: n-ヘキサン溶液) 1.78mlを加え、同温度にて20分間攪拌した。これに実施例30の化合物550mgのTHF10ml溶液を20分かけて滴下し、徐々に昇温させながら2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン100mlで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をTHF15mlに溶解させ、これに1MテトラブチルアンモニウムフロリドのTHF溶液5mlを加え、室温にて2.5時間攪拌した。水50mlを加え、減圧下にTHFを留去すると、沈澱が生じた。これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂-MeOH=99:1のち98:2)にて精製した。高Rf値を示す分画より6-ピラゾール体が、また、低Rf値を示す分画より5-ピラゾール体が、ともに褐色不定形固体としてそれぞれ110mg、153mg得られた。

6-ピラゾール体

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 7.90(1H, s), 7.76(1H, s), 7.75(1H, dd, J=0.7, 8.4Hz), 7.45(2H, dd, J=8.7, 5.3Hz), 7.27(1H, s), 7.23(1H, dd, J=1.6, 8.4Hz), 7.03(2H, t, J=8.7Hz), 4.13(2H, q, J=7.5Hz), 1.45(3H, t, J=7.5Hz)

5-ピラゾール体

37

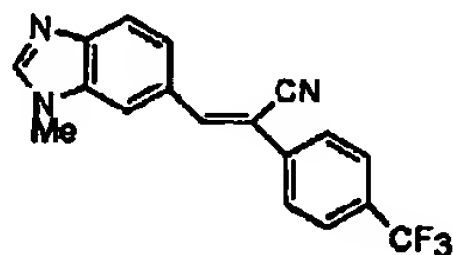
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 7.93(1H, s), 7.75(1H, m), 7.73(1H, s), 7.44(2H, dd, $J=8.7, 5.3\text{Hz}$), 7.34(1H, dd, $J=8.4, 0.5\text{Hz}$), 7.21(1H, dd, $J=8.4, 1.5\text{Hz}$), 7.01(2H, dd, $J=8.7, 8.7\text{Hz}$), 4.24(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 1.57(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$)

【0150】実施例32

1-メチル-6-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-シアノ]エテニルベンズイミダゾール

【0151】

【化63】



【0152】製造例8の化合物160mg、4-トリフルオロメチルフェニルアセトニトリル185mgをエタノール3mlに溶解させ、28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液0.1mlを加え室温で2時間攪拌した。反応液より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 -MeOH=97:3)にて精製した。 CH_2Cl_2 -n-Hexより再結晶すると標題化合物が無色粉末として得られた(収量257mg)。

m.p. : 166~168°C

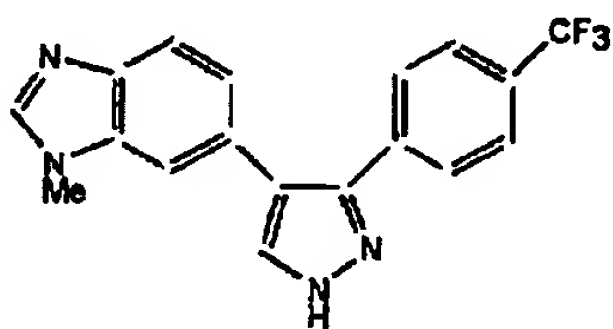
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 8.26(1H, m, H-7), 8.00(1H, s, H-2), 7.87(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$, H-4), 7.82(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$, ϕ), 7.76(1H, s, CH=), 7.72(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$, ϕ), 7.67(1H, dd, $J=1.8, 8.4\text{Hz}$, H-5), 3.93(3H, s, Me)

【0153】実施例33

1-メチル-6-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

【0154】

【化64】



【0155】トリメチルシリルジアゾメタン(約10% n-ヘキサン溶液) 1.82mlのTHF 2ml溶液に-78°Cにてn-ブチルリチウム(1.6mol/l : n-ヘキサン溶液) 1.34mlを加え、同温度にて20分間攪拌した。これに実施例32の化合物250mgのTHF 8ml溶液を20分かけて滴下し、徐々に室温まで昇温させながら3時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン100mlで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をTHF 5mlに溶解させ、これに1MテトラブチルアンモニウムフロリドのTHF溶液1.5mlを加え、室温にて2時間攪拌した。水100mlを加え、減圧下にTHFを留去すると、沈澱が生じた。これを

38

濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 -MeOH=98:2)にて精製した。酢酸エチルより再結晶すると標題化合物が無色結晶として得られた(収量218mg)。

m.p. : 213~215°C

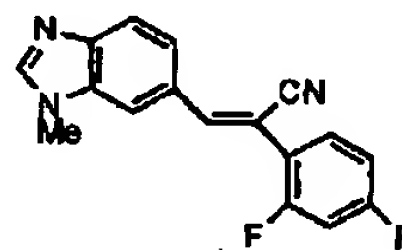
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 7.89(1H, s, H-2), 7.76(1H, s), 7.76(1H, dd, $J=8.4, 0.7\text{Hz}$, H-4), 7.62(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$, ϕ), 7.56(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$, ϕ), 7.29(1H, m, H-7), 7.21(1H, dd, $J=8.4, 1.6\text{Hz}$, H-5), 3.77(3H, s, Me)

10 【0156】実施例34

1-メチル-6-[2-シアノ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)]エテニルベンズイミダゾール

【0157】

【化65】



20 【0158】製造例8の化合物1.00g、2,4-ジフルオロフェニルアセトニトリル966mgをエタノール11mlに溶解させ、28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液0.2mlを加え氷冷下で7時間攪拌した。析出した結晶を濾取、冷エタノール洗し、乾燥すると、標題化合物が無色結晶として得られた(収量1.02g)。

m.p. : >300°C

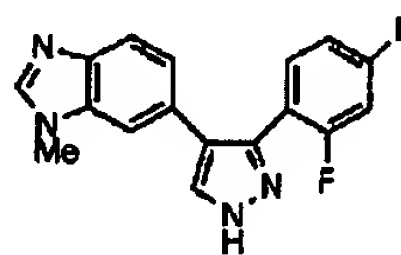
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) : 8.22(1H, m, H-7), 7.98(1H, s, H-2), 7.85(1H, dd, $J=8.4, 0.7\text{Hz}$, H-4), 7.66(1H, s), 7.62(1H, dd, $J=8.4, 1.6\text{Hz}$, H-5), 7.62~7.56(1H, m, ϕ), 7.02~6.92(2H, m, ϕ), 3.92(3H, s, Me)

30 【0159】実施例35

1-メチル-6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

【0160】

【化66】



40 【0161】トリメチルシリルジアゾメタン(約10% n-ヘキサン溶液) 12.2mlのTHF12ml溶液に-78°Cにてn-ブチルリチウム(1.6mol/l : n-ヘキサン溶液) 8.95mlを加え、同温度にて20分間攪拌した。これに実施例34の化合物1.51gのTHF50ml溶液を20分かけて滴下し、徐々に室温まで昇温させながら3.5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン100mlで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をTHF20mlに溶解さ

せ、これに1 MテトラブチルアンモニウムフロリドのTHF溶液10.7mlを加え、室温にて5時間攪拌した。水100mlを加え、減圧下にTHFを留去すると、沈澱が生じた。これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 -MeOH=97:3)にて精製した。ジクロロメタンより再結晶すると標題化合物が無色の結晶として得られた(収量1.65g)。

m.p.: 237~238°C

MS: 311(MH⁺)

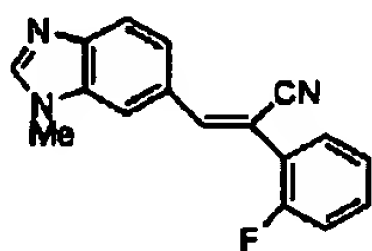
¹H-NMR(CDCl_3) δ (ppm): 7.86(1H, s, H-2), 7.80(1H, s), 7.71(1H, dd, J=8.4, 0.7Hz, H-4), 7.36~7.30(1H, m, ϕ), 7.27(1H, m, H-7), 7.17(1H, dd, J=8.4, 1.6Hz, H-5), 6.92~6.87(1H, m, ϕ), 6.86~6.81(1H, m, ϕ), 3.77(3H, s, Me)

【0162】実施例36

1-メチル-6-[2-シアノ-2-(2-フルオロフェニル)エチニル]ベンズイミダゾール

【0163】

【化67】



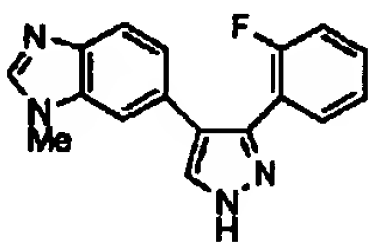
【0164】製造例8の化合物300mg、2-フルオロフェニルアセトニトリル253mgをエタノール5mlに溶解させ、28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液0.1mlを加え室温で3時間攪拌した。反応液より溶媒を留去し、ジクロロメタン50mlに抽出した。水洗し、 MgSO_4 にて乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をそのまま次の反応に使用した。

【0165】実施例37

1-メチル-6-[3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

【0166】

【化68】



【0167】トリメチルシリルジアゾメタン(約10% n-ヘキサン溶液) 6.38mlのTHF 10ml溶液に-78°Cにてn-ブチルリチウム(1.6mol/l:ヘキサン溶液) 4.69mlを加え、同温度にて20分間攪拌した。これに実施例36の化合物740mgのTHF 8ml溶液を20分かけて滴下し、徐々に室温まで昇温させながら4時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン100mlで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をTHF10mlに溶解させ、これに1 MテトラブチルアンモニウムフロリドのTHF溶

液5mlを加え、室温にて3時間攪拌した。水100mlを加え、減圧下にTHFを留去すると、沈澱が生じた。これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 -MeOH=98:2)にて精製した。ジクロロメタンより再結晶すると標題化合物が無色結晶として得られた(収量220mg)。

m.p.: 255~257°C

MS: 293(MH⁺)

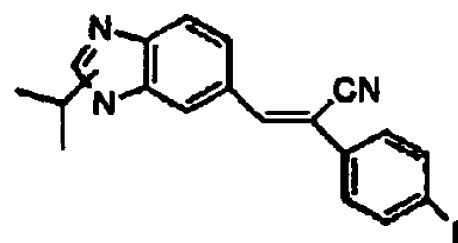
¹H-NMR(CDCl_3) δ (ppm): 7.85(1H, s, H-2), 7.81(1H, s), 7.72(1H, dd, J=8.2, 0.5Hz, H-4), 7.36~7.31(2H, m, ϕ), 7.30(1H, m, H-5), 7.21(1H, dd, J=8.2, 1.6Hz, H-5), 7.15(1H, m, ϕ), 7.06(1H, m, ϕ), 3.76(3H, s, Me)

【0168】実施例38

1-イソプロピル-6-[2-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)エチニル]ベンズイミダゾール & 1-イソプロピル-5-[2-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)エチニル]ベンズイミダゾール

【0169】

【化69】



【0170】実施例27の化合物840mgをTHFに懸濁させ、水素化ナトリウム(60% in oil)154mgを加え、室温で45分間攪拌した。これにイソプロピルヨード653mgを加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に水50mlを加え、ジクロロメタン100mlで抽出した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 -MeOH=99:1)にて精製すると、標題化合物の混合物が褐色のアモルファス状固体として得られた(収量790mg)。これを混合物のまま次の反応に使用した。

¹H-NMR(CDCl_3) δ (ppm): 8.31, 8.16(1H, m, m), 8.10, 8.07(1H, s, s), 8.10~8.07(0.5H, m), 7.85(0.5H, dd, J=0.5, 8.4Hz), 7.70~7.67(2H, m), 7.63, 7.67(1H, s, s), 7.58(0.5H, dd, J=1.8, 9.3Hz), 7.52(0.5H, d, J=8.6Hz), 7.18~7.13(2H, m), 4.76~4.65(1H, m), 1.70, 1.68, 1.67, 1.66(6H, s, s, s, Me)

【0171】実施例39

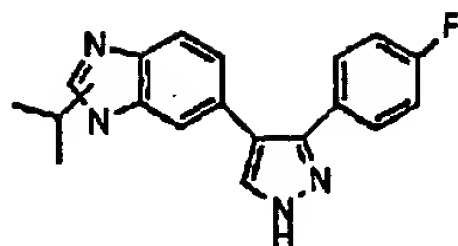
1-イソプロピル-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

1-イソプロピル-5-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

【0172】

【化70】

41



【0173】トリメチルシリルジアゾメタン（約10% n-ヘキサン溶液）6.62mlのTHF10ml溶液に-78℃にてn-ブチルリチウム（1.6mol/l, ヘキサン溶液）25mlを加え、同温度にて20分間攪拌した。これに実施例38の化合物0.79gのTHF10ml溶液を20分かけて滴下し、徐々に室温まで昇温させながら3時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン100mlで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をTHF 5mlに溶解させ、これに1MテトラブチルアンモニウムフロリドのTHF溶液3mlを加え、室温にて1時間攪拌した。水50mlを加え、減圧下にTHFを留去すると、沈澱が生じた。これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー（CH₂Cl₂-MeOH=99:1のち99:2）にて精製した。高R_f値を示す分画より6-ピラゾール体が、また、低R_f値を示す分画から5-ピラゾール体が、ともに淡黄色不定形固体としてそれぞれ105mg、194mg得られた。

6-ピラゾール

MS:321(MH⁺)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 13.05(1H, br, NH), 8.26(1H, s), 7.56(1H, d, J=8.4Hz), 7.46~7.40(3H, m), 7.24~7.10(2H, m), 7.08(1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 4.64~4.57(1H, m), 1.42(6H, d, J=6.8Hz)

5-ピラゾール

MS:321(MH⁺)

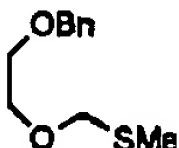
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 13.00(1H, br, NH), 8.29(1H, s), 7.56(1H, d, J=8.4Hz), 7.49(1H, m), 7.45~7.41(2H, m), 7.22~7.10(2H, m), 7.11(1H, dd, J=8.4, 1.3Hz), 4.75~4.68(1H, m), 1.50(6H, d, J=6.8Hz)

【0174】製造例4

(2-ベンジルオキシエチル)メチルチオメチルエーテル

【0175】

【化71】



【0176】エチレングリコールモノベンジルエーテル 9.132gをジメトキシエタン60mlに溶解させ、氷冷下、水素化ナトリウム（60% in oil）2.4gを加え、30分攪拌した。ヨウ化ナトリウム9.0g、クロロメチルメチルスルフィド5.02mlを加え、4℃にて14時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタン200mlで抽出した。MgSO₄で乾燥後、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（n-Hex-EtoAc=10-1）にて精製す

42

ると（2-ベンジルオキシエチル）メチルチオメチルエーテルが無色の液体として4.10g得られた。

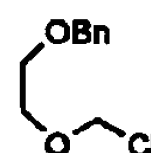
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 7.35~7.25(5H, m), 4.70(2H, s), 4.58(2H, s), 3.74~3.65(4H, m), 2.15(3H, s)

【0177】製造例5

(2-ベンジルオキシエチル)クロロメチルエーテル

【0178】

【化72】



【0179】（2-ベンジルオキシエチル）メチルチオメチルエーテルをジクロロメタン41mlに溶解し、-78℃にてスルフェニルクロリド(SO₂Cl₂)1.55mlのジクロロメタン10ml溶液を滴下し、徐々に室温まで昇温させながら2時間攪拌した。溶媒を留去すると、標題化合物が無色の液体として3.78g得られた。これを精製せずに次の反応に使用した。

¹H-NMR(CDCl₃): 7.35~7.27(5H, m), 5.55(2H, s), 4.57(2H, s), 3.88~3.85(2H, m), 3.69~3.66(2H, m)

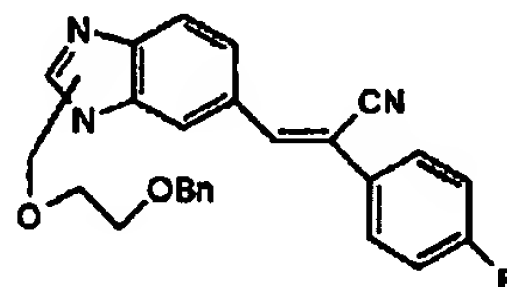
【0180】実施例40

1-(2-ベンジルオキシエトキシメチル)-6-(2-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)エチニル)ベンズイミダゾール

1-(2-ベンジルオキシエトキシメチル)-5-(2-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)エチニル)ベンズイミダゾール

【0181】

【化73】



【0182】実施例27の化合物1.13gをTHF20mlに溶解させ、水素化ナトリウム201mg（60% in oil）を加え30分攪拌した。2-ベンジルオキシエトキシメチルクロライド1.122gを加え、3時間室温にて攪拌した。溶媒を留去し残渣をカラムクロマトグラフィー（CH₂Cl₂-MeOH=98-2）にて精製すると、標題化合物の混合物が褐色アモルファス状固体として1.41g得られた。これを混合物のまま次の反応に使用した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.23~8.19(1H, m), 8.09~8.02, 7.88~7.86(2H, m), 7.76~7.58(4H, m), 7.38, ~7.27(5H, m), 7.18, ~7.13(2H, m, φ-F), 5.70, 5.67(2H, s, CH₂), 5.30(s), 4.57~4.50(m) (2H), 3.80~3.60(4H, m)

【0183】実施例41

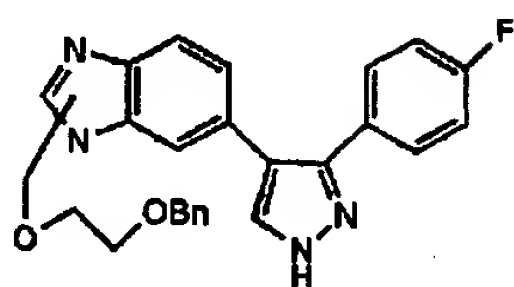
1-(2-ベンジルオキシエトキシメチル)-5or6-(3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-

43

4-イル] ベンズイミダゾール

【0184】

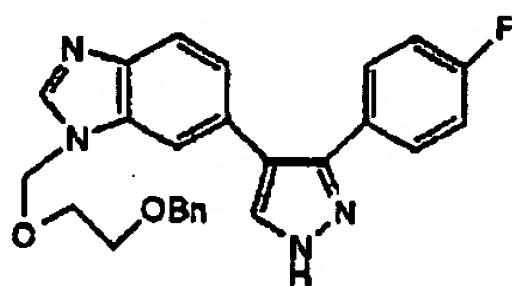
【化74】



【0185】トリメチルシリルジアゾメタン (約10% n-ヘキサン溶液) 28mlのTHF30ml溶液に-78℃にてn-ブチルリチウム (1.6mol/l:ヘキサン溶液) 22mlを加え、同温度にて20分間攪拌した。これに実施例40の化合物4.9gのTHF15ml溶液を20分かけて滴下し、徐々に室温まで昇温させながら3時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン300mlで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をTHF10mlに溶解させ、これに1MテトラブチルアンモニウムフロリドのTHF溶液50mlを加え、室温にて3時間攪拌した。水500mlを加え、減圧下にTHFを留去し、生じた沈澱を濾取し、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂-MeOH=99:1)にて精製した。第1画分より6-ピラゾール体1.92gが、第二画分より5-ピラゾール体2.12gが、褐色アモルファス状固体としてそれぞれ得られた。

【0186】

【化75】

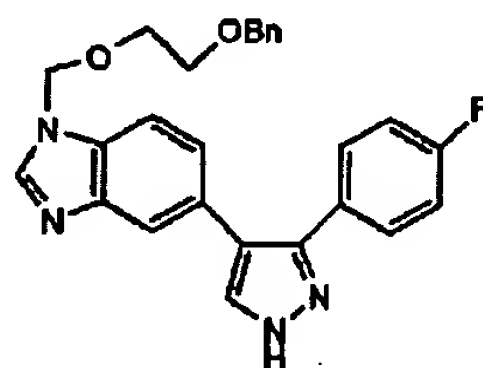


【0187】6-ピラゾール体

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 7.97(1H, s, H-2), 7.74(1H, d, J=8.4Hz, H-5), 7.71(1H, s), 7.45~7.40(2H, m, φ-F), 7.43(1H, m, H-8), 7.35~7.27(5H, m, φ), 7.25(1H, dd, J=8.4, 1.65Hz, H-6), 6.99(2H, dd, J=8.7, 8.7Hz, φ-F), 5.55(2H, s), 4.51(2H, s), 3.56~3.52(4H, m, 0, 0)

【0188】

【化76】



【0189】5-ピラゾール体

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 7.98(1H, s, H-2), 7.75(1H, m, H-5), 7.73(1H, s), 7.47(1H, d, J=8.4Hz, H-8), 7.43(2H, dd, J=8.7, 5.4Hz, φ-F), 7.35~7.29(5H, m, φ), 7.22(1H, dd, J=8.4, 1.5Hz, H-7), 7.00(2H, dd, J=8.7, 8.7Hz, φ-F), 5.64(2

44

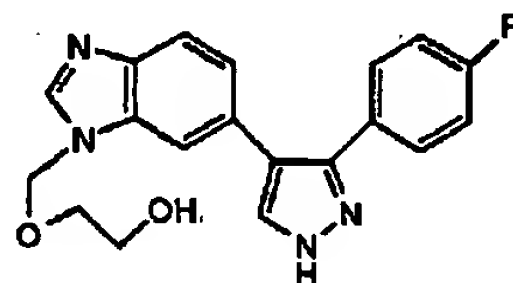
H, s), 4.53(2H, s), 3.63(4H, m, 0, 0)

【0190】実施例42

1-(2-ヒドロキシエトキシメチル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル] ベンズイミダゾール

【0191】

【化77】



【0192】Pd-C (10% wet)230mgをメタノール10mlに懸濁し、1-(2-ベンジルオキシエトキシメチル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル] ベンズイミダゾール230mgのメタノール5ml溶液及び4NHCl/ジオキサン0.3mlを加え、常圧常温下、接触還元した。反応液を濾過し、母液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えアルカリ性とし、CH₂Cl₂-THF (4:1)混液100mlで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、溶媒を留去後、THFより再結晶すると、標題化合物が無色粉末として50mg得られた。

m.p.:238~239℃

MS:353(MH⁺)

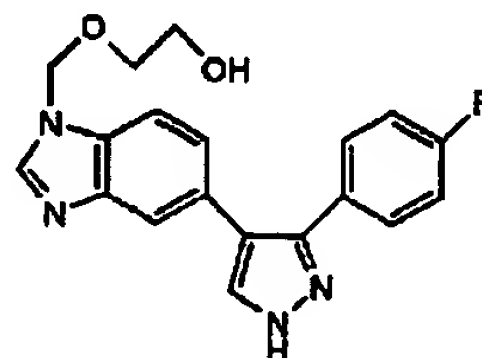
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 13.08(1H, br, NH), 8.31(1H, s, H-2), 7.59(1H, dd, J=0.5, 8.2Hz, H-5), 7.52(1H, br, s, H-8), 7.43(2H, dd, J=8.9, 5.5Hz, φ), 7.22~7.06(2H, m, φ), 7.10(1H, dd, J=8.2, 1.6Hz, H-6), 5.58(2H, s, N, 0), 4.65(1H, m, OH), 3.42~3.33(4H, m, 0, 0)

30 【0193】実施例43

1-(2-ヒドロキシエトキシメチル)-5-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル] ベンズイミダゾール

【0194】

【化78】



40

【0195】Pd-C (10% wet)330mgをメタノール10mlに懸濁し、1-(2-ベンジルオキシエトキシメチル)-5-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル] ベンズイミダゾール330mgのメタノール5ml溶液及び4NHCl/ジオキサン 0.5mlを加え、常圧常温下接触還元した。反応液を濾過し、母液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、アルカリ性とし、CH₂Cl₂-THF (4:1) 混液 100mlで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、溶媒を留去後、CH₂Cl₂より再結晶すると標題化合物

50

45

が無色粉末として150mg得られた。

m.p.: 200~202°C

MS: 353(MH⁺)

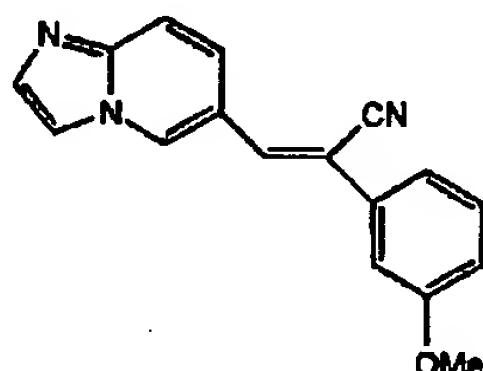
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 13.03(1H, br, NH), 8.33(1H, s, H-2), 7.58(1H, d, J=8.2Hz, H-8), 7.52(1H, d, J=1.3Hz, H-5), 7.43(2H, dd, J=8.8, 5.5Hz, φ), 7.24~7.08(2H, m, φ), 7.16(1H, dd, J=1.3, 8.2Hz, H-7), 5.65(2H, s, N, O), 4.68(1H, m, OH), 3.46~3.42(4H, m, O, O)

【0196】実施例44

6-[2-シアノ-2-(3-メトキシフェニル)エチニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

【0197】

【化79】



【0198】イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキシアリデヒド500mg (3-メトキシフェニル)アセトニトリル527mgをエタノール10mlに溶解させ28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液0.1mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂~1% MeOH in CH₂Cl₂)にて精製すると、標題化合物が淡黄色アモルファス状固体として得られた(収量785mg)。

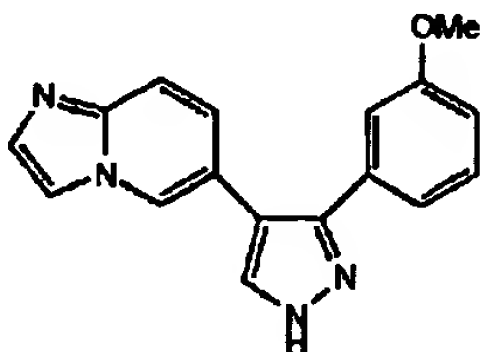
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.81(3H, s, OCH₃), 7.02(1H, d, J=9.0Hz, C-13), 7.29(1H, s, C-10), 7.30(1H, d, J=9.0Hz, C-11), 7.43(1H, t, J=9.0Hz, C-12), 7.66(1H, s, C-9), 7.73(1H, d, J=9.5Hz, C-7), 7.93(1H, d, J=9.5Hz, C-8), 8.06(1H, s, C-3), 8.11(1H, s, C-2), 9.05(1H, s, C-5)

【0199】実施例45

5-[3-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

【0200】

【化80】



【0201】トリメチルシリルジアゾメタン(約10% n-ヘキサン溶液) 4.34mlのTHF 8ml溶液に-78°Cにてn-ブチルリチウム(1.6mol/l: n-ヘキサン溶液) 1.70mlを加え、同温度にて20分間攪拌した。これに実施例44の化合物500mgのTHF 8ml溶液を20分かけて滴下し、徐々に昇温させながら1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン30mlで抽出した。有機

46

層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をTHF10mlに溶解させ、これに1MテトラブチルアンモニウムフロリドのTHF溶液1.1mlを加え、室温にて1時間攪拌した。水10mlを加え、減圧下にTHFを留去すると、沈澱が生じた。これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂~CH₂Cl₂/(CH₃)₂C=O = 9:1)にて精製すると標題化合物が淡黄色アモルファス状固体として得られた(収量100mg)。

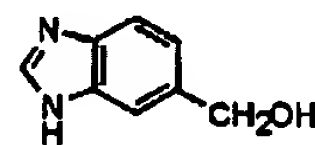
¹H-NMR(CDCl₃): 3.75(3H, s, OCH₃), 6.91(1H, dd, J=1.6Hz, 9.0Hz, C-13), 7.02~7.04(2H, m, C-10, C-12), 7.11(1H, dd, J=1.6Hz, 9.0Hz, C-11), 7.30(1H, d, J=9.0Hz, C-7), 7.54(1H, s, C-9), 7.57(1H, d, J=9.0Hz, C-8), 7.64(1H, s, C-3), 7.74(1H, s, C-2), 8.11(1H, s, C-5)

【0202】製造例6

5-ヒドロキシメチルベンズイミダゾール

【0203】

【化81】



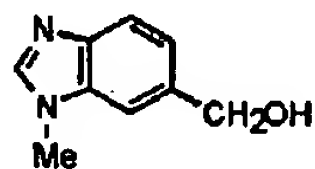
【0204】水素化リチウムアルミニウム14.051gをTHF 150mlに懸濁させ、室温でベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル32.381gのTHF 300ml溶液を40分間かけて滴下した。10分後にTHF 200mlを加え室温で2.5時間攪拌したのち、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、セライト濾過した。減圧下溶媒留去し、得られた残渣にメタノールとクロロホルムを加え、再びセライト濾過し減圧下溶媒留去すると標題化合物が32.89g得られた。これは粗精製のまま次の反応に用いた。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.58(2H, s), 5.02~5.30(1H, br), 7.12(1H, dd, J=1.2, 8.4Hz), 7.49~7.50(1H, m), 7.50(1H, d, J=8.4Hz), 8.16(1H, s)

【0205】製造例7

1-メチル-6-ヒドロキシメチルベンズイミダゾール

【0206】

【化82】



【0207】6-ヒドロキシメチルベンズイミダゾール 27.36gをDMF 135mlに溶解し、そこに水素化ナトリウム(鉱油含む、含量約60%) 7.426gを加え、室温で30分間攪拌した。そこにヨウ化メチル11.5mlを室温で20分間かけて加え、さらに室温で1時間攪拌した。水を加えたのち減圧下溶媒留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/Acetone=1/1→1/2→1/3)にて精製し、標題化合物9.87gをアモルファス状固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.80(3H, s), 4.60(2H, d, J=5.6

47

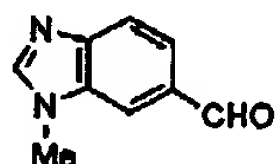
Hz), 5.20(1H, dt, J=2.4, 5.6Hz), 7.14(1H, d, J=8.0Hz), 7.48(1H, br, s), 7.55(1H, d, J=8.0Hz), 8.11(1H, s)

【0208】製造例8

1-メチル-6-ホルミルベンズイミダゾール

【0209】

【化83】



【0210】1-メチル-6-ヒドロキシメチルベンズイミダゾール9.74gをアセトン200mlに懸濁させ、活性二酸化マンガン30.309gを加えて室温で13時間撹拌した。さらに活性二酸化マンガン10.080gを加え5時間加熱還流した。セライトとシリカゲルで濾過し、残渣をクロロルム：メタノール1：1で洗浄した。濾液を減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH=100/1→50/1→10/1)にて精製し、標

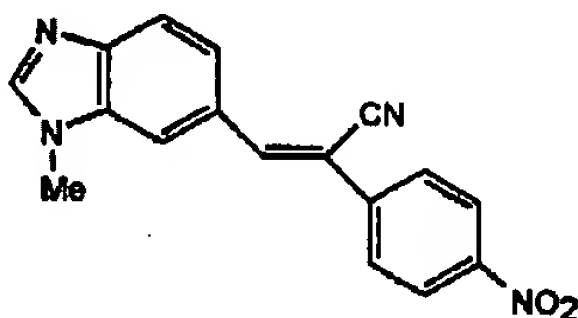
題化合物3.7gを得た。
¹H-NMR(CDCl₃) : 3.94(3H, s), 7.84(1H, dd, J=1.4, 8.0Hz), 7.92(1H, d, J=8.0Hz), 8.00(1H, br, s), 8.05(1H, s), 10.12(1H, s)

【0211】実施例46

1-メチル-6-[2-シアノ-2-(4-ニトロフェニル)エチニル]ベンズイミダゾール

【0212】

【化84】



【0213】製造例8の化合物336mg、(4-ニトロフェニル)アセトニトリル348mgをエタノール10mlに溶解させ、28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液1mlを加え室温で1時間撹拌した。析出した結晶を濾取、冷エタノール洗し、乾燥すると、標題化合物が深緑色結晶として得られた(収量580mg(EtOH-IPE))。

m.p. : 249~251°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 3.96(3H, s, -CH₃), 7.71, (1H, dd, J=1.6Hz, 8.4Hz, C-7), 7.85, (1H, s, C-9), 7.88(2H, d, J=8.8Hz, C10, C13), 7.89(1H, d, J=8.4Hz, C-8), 8.03(1H, s, C-5), 8.30(1H, s, C-2), 8.33(2H, d, J=8.8Hz, C11, C12)

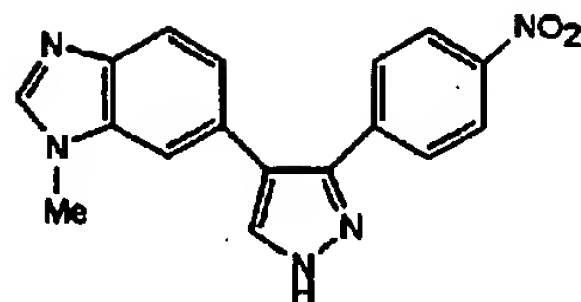
【0214】実施例47

1-メチル-6-[3-(4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

【0215】

【化85】

48



【0216】トリメチルシリルジアゾメタン(約10% n-ヘキサン溶液) 4.5mlのTHF 9ml溶液に-78°Cにてn-ブチルリチウム(1.6mol/l : ヘキサン溶液) 5.6mlを加え、同温度にて20分間撹拌した。これに実施例46の化合物570mgのTHF 30ml溶液を20分かけて滴下し、徐々に室温まで昇温させながら4時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン30mlで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をTHF 2mlに溶解させ、これに1MテトラブチルアンモニウムフロリドのTHF溶液2.5mlを加え、室温にて1時間撹拌した。水10mlを加え減圧下にTHFを留去すると、沈澱が生じた。これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂~1% MeOH in CH₂Cl₂)にて精製した。CH₂Cl₂-IPEより再結晶すると標題化合物が淡黄色結晶として得られた(収量250mg)。

m.p. : 244~247°C

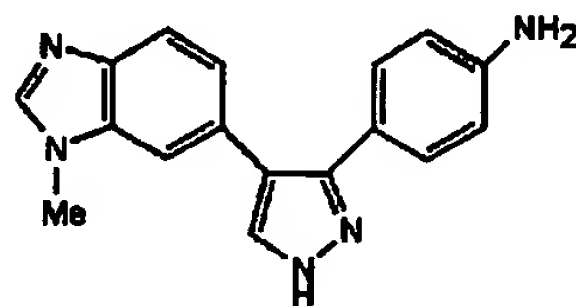
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.80(3H, s, -CH₃), 7.07(1H, d, J=8.2Hz, C7), 7.54(1H, s, C-5), 7.61(1H, d, J=8.2Hz, C8), 7.71(2H, d, J=8.4Hz, C10, C12), 8.05(1H, s, C2), 8.17~8.19(2H, m, C11, C13), 8.20(1H, s, C9), 13.41(1H, br, s, NH)

【0217】実施例48

1-メチル-6-[3-(4-アミノフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

【0218】

【化86】



【0219】実施例47の化合物25mgをメタノール3mlに溶解し、1NHCl 0.2ml 10% Pd-C46mgを加え、系内を水素置換して常温、常圧で1時間撹拌した。反応液をセライト濾過し濾液を減圧留去し、残渣を水5mlで希釈し酢酸エチル15mlで抽出した。を加え、重曹水、水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去すると標題化合物が淡黄色結晶として得られた(収量13mg)。

m.p. : 145~147°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 3.79(3H, s, CH₃), 6.65(2H, d, J=8.6Hz, C10, C12), 7.23(2H, d, J=8.6Hz, C11, C13), 7.24~7.25(1H, m, C7), 7.35(1H, s, C5), 7.71(1H, d, J=8.4Hz, C8), 7.

49

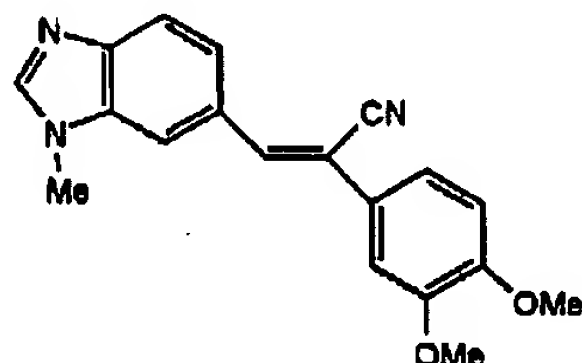
72(1H, s, C2), 7.85(1H, s, C9)

【0220】実施例49

1-メチル-6-[2-シアノ-2-(3,4-ジメトキシフェニル)エテニル]ベンズイミダール

【0221】

【化87】



【0222】製造例8の化合物500mg、(3,4-ジメトキシフェニル)アセトニトリル500mgをエタノール7mlに溶解させ、28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液0.2mlを加え室温で3時間攪拌した。析出した結晶を濾取、冷エタノール洗し、乾燥すると、標題化合物が乳白色結晶として得られた(収量825mg)。

m.p.: 175~177°C

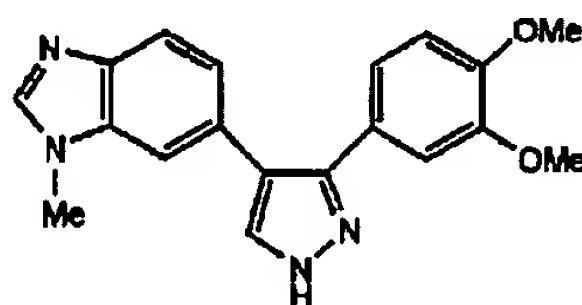
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 3.93(3H, s, CH₃), 3.95(3H, s, CH₃), 3.99(3H, s, CH₃), 6.94(1H, d, J=8.6Hz, C11), 7.18(1H, d, J=2.2Hz, C12), 7.29(1H, dd, J=2.2Hz, 8.6Hz, C10), 7.59(1H, s, C9), 7.63(1H, dd, J=1.7Hz, 8.4Hz, C7), 7.84(1H, d, J=8.4Hz, C8), 7.97(1H, s, C2), 8.21(1H, d, J=1.7Hz, C5)

【0223】実施例50

1-メチル-6-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダール

【0224】

【化88】



【0225】トリメチルシリルジアゾメタン(約10% n-ヘキサン溶液) 5.9mlのTHF 9ml溶液に-78°Cにてn-ブチルリチウム(1.6mol/l; ヘキサン溶液)4.7mlを加え、同温度にて20分間攪拌した。これに実施例49の化合物800mgのTHF10ml溶液を20分かけて滴下し、徐々に昇温させながら2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン50mlで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をTHF10mlに溶解させ、これに1MテトラブチルアンモニウムフロリドのTHF溶液5mlを加え、室温にて1時間攪拌した。水20mlを加え減圧下にTHFを留去すると、沈澱が生じた。これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂~1% MeOH in CH₂Cl₂)にて精製した。CH₂Cl₂より再結晶すると標題

50

化合物が淡黄色結晶として得られた(収量390mg)。

m.p.: 215~218°C

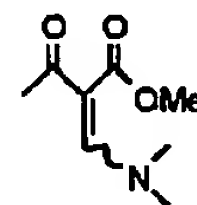
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 3.66(3H, s, CH₃), 3.79(3H, s, CH₃), 3.89(3H, s, CH₃), 6.83(1H, d, J=8.2Hz, C11), 6.99(1H, d, J=2.0Hz, C10), 7.03(1H, dd, J=2.0Hz, 8.2Hz, C12), 7.27(1H, dd, J=2.2Hz, 8.4Hz, C7), 7.35(1H, d, J=2.2Hz, C5), 7.73(1H, d, J=8.4Hz, C8), 7.76(1H, s, C2), 7.86(1H, s, C9)

【0226】製造例9

メチル[2-アセチル-3-(N,N-ジメチルアミノ)]アクリレート

【0227】

【化89】



【0228】メチルアセトアセテート11gをN,N-ジメチルホルムアミド100mlに溶解し、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール27mlを加え100°Cで2時間加温した。N,N-ジメチルホルムアミドを減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて(CH₂Cl₂~1% MeOH in CH₂Cl₂)精製すると標題化合物が茶色油状物質として得られた(収量11.2g)。

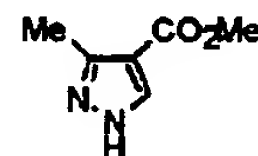
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 2.32(3H, s), 2.88(3H, s), 2.97(3H, s), 3.76(3H, s), 7.70(0.7H, s), 8.01(0.3H, s)

【0229】製造例10

メチル-3-メチルピラゾール-4-カルボキシレート

【0230】

【化90】



【0231】メチル[2-アセチル-3-(N,N-ジメチルアミノ)]アクリレート11gをエタノール100mlに溶解し、ヒドラジン1水和物6.4gを加え80°Cで2時間加温した。反応液を減圧留去し残渣を酢酸エチル200mlに溶解し、氷、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去すると、標題化合物が淡黄色アモルファス状固体として得られた(収量5.8g)。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.57(3H, s), 3.84(3H, s), 7.97(1H, s)

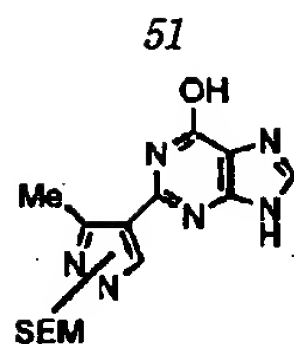
【0232】実施例51

2-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-3-メチルピラゾール-4-イル]-6-ヒドロキシプリン

2-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-5-メチルピラゾール-4-イル]-6-ヒドロキシプリン

【0233】

【化91】



【0234】メチル-3-メチルピラゾール-4-カルボキシレート 3g を N, N-ジメチルホルムアミド 30ml に溶解し、水素化ナトリウム (60% in 鉱油) 857mg を加え氷冷下 30 分攪拌した。次いで 2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロライド 3.9g を加え室温で 30 分攪拌した。反応液に水 40ml、酢酸エチル 200ml を加え、有機層を分取し、水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をエタノール 60ml、H₂O 20ml に溶解し NaOH 1.2g を加え、40 分間加熱還流した。反応液を減圧留去し水 30ml、酢酸エチル 200ml を加え、水層を 1N HCl にて酸性にした。水層を酢酸エチル 200ml で抽出、水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム乾燥後、溶媒を留去すると白色固体が 4.81g 得られた。このうち 2.5g をトルエン 25ml に溶解し塩化チオニル 1.3g を加え 60℃ にて 40 分間加温した。溶媒を留去しピリジン 20ml、4-アミノ-5-イミダゾールカルボキシアミド塩酸塩 2.1g、4,4-ジメチルアミノピリジン 36mg を加え 60℃ にて 1 時間攪拌した。反応液に水 120ml を滴下すると白色固体が 2.9g 得られた。このうち 1g を H₂O 40ml、エタノール 10ml に懸濁させ、炭酸水素カリウム 1.1g を加え 23 時間加熱還流した。反応液中のエタノールを留去し酢酸を 1ml 加え、塩化メチレン 30ml にて抽出、水洗、乾燥後、溶媒を留去し残渣をカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ ~ 2% MeOH in CH₂Cl₂) にて精製すると白色アモルファス状固体が 700mg 得られた。

MS: 347 (MH⁺)

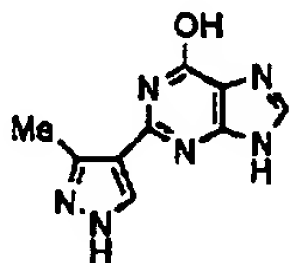
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.01~0.07 (9H, s), 0.90 (2H, d, J=1.8Hz, 8.1Hz), 2.74 (3H, s), 3.60 (2H, dd, J=1.8Hz, 8.1Hz), 5.42 (0.4H, s), 5.53 (0.6H, s), 8.13 (1H, br, s), 8.28 (1H, s), 8.66 (1H, s)

【0235】実施例 52

2-[3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6-ヒドロキシプリン

【0236】

【化92】



【0237】2-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-3-メチル-ピラゾール-4-イル]-6-ヒドロキシプリンと 2-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-5-メチル-ピラゾール-4-イル]-6-ヒドロキシプリンの混合物 130mg をトリフル

52

オロ酢酸 2ml に溶解しボロントリストリフルオロアセテート 400mg を加え氷冷下 1 時間攪拌した。反応液にメタノールを 5ml 加え減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ ~ 20% in CH₂Cl₂) にて精製すると白色結晶が 24mg 得られた。

m.p.: 240~245℃

MS: 217 (MH⁺)

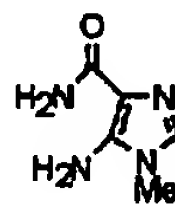
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.48 (3H, s), 8.35 (1H, s), 8.59 (1H, s)

10 【0238】製造例 11

1-メチル-4-カルバモイル-5-アミノイミダゾール

【0239】

【化93】



【0240】2-アミノ-2-シアノアセトアミド 2g をアセトニトリル 20ml に溶解しトリエチルオルトホルメート 30ml を加え、5 分間加熱還流し次いでジメチルアミンの 40% メタノール溶液 940mg を加え 20 分後、反応液を氷冷し沈澱物を炉取し、シリカゲルクロマトグラフィーにて (CH₂Cl₂ ~ 5% MeOH in CH₂Cl₂) 精製すると標記化合物が淡灰白色アモルファス状固体として得られた (収量 770mg)。

MS: 141 (MH⁺)

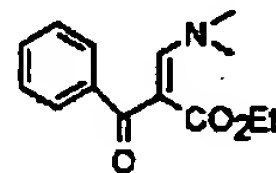
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.40 (3H, s, CH₃), 5.73 (2H, s,), 6.60 (1H, br), 6.74 (1H, br), 7.06 (1H, s)

30 【0241】製造例 12

エチル [3-(N, N-ジメチルアミノ)-2-フェニル] アクリレート

【0242】

【化94】



【0243】エチルベンゾイルアセテート 10g を、N, N-ジメチルホルムアミド 100ml に溶解させ N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 13.8g を加え 100℃ で 1 時間加温した。N, N-ジメチルホルムアミドを留去し残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製 (CH₂Cl₂) すると茶色油状物が得られた (収量 7.3g)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.91 (3H, t, J=7.0Hz), 2.74 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.82 (2H, q, J=7.0Hz), 7.37~7.45 (3H, m), 7.46~7.48 (2H, m)

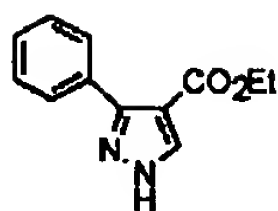
【0244】製造例 13

エチル [3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] カルボキシレート

50 【0245】

53

【化95】



【0246】エチル〔3-(N,N-ジメチルアミノ)-2-フェニル〕アクリレート7.28gをエタノール70mlに溶解し、ヒドラジン1水和物2.95gを加え80℃に1.5時間加温した。反応液を留去後、水、酢酸エチルを加え有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム乾燥後、溶媒を留去すると標題化合物が白色固体として得られた(収量3.6g)。

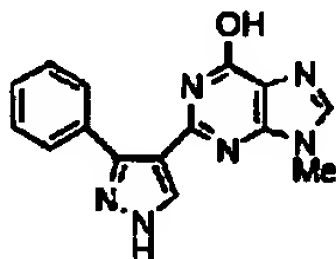
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.21(3H, t, J=7.0Hz), 4.17(2H, q, J=7.0Hz), 7.44~7.47(3H, m), 7.69~7.72(2H, m), 8.18(1H, br, s)

【0247】実施例53

2-〔3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル〕-6-ヒドロキシ-9-メチルプリン

【0248】

【化96】



【0249】実施例51, 52で示した方法と同様にして標題化合物を得た。

m.p.: 290~296℃

MS: 293(MH⁺)

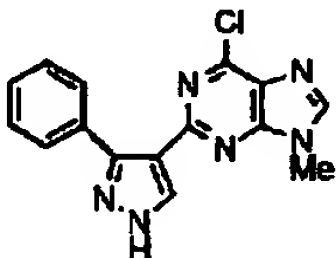
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 3.49(3H, s, CH₃), 7.32~7.48(3H, m), 7.62~7.65(2H, m), 7.93(1H, s), 8.20(0.5H, br, s), 8.46(0.5H, br, s), 12.12(1H, br, s)

【0250】実施例54

2-〔3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル〕-6-クロロ-9-メチルプリン

【0251】

【化97】



【0252】2-〔3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル〕-6-ヒドロキシ-9-メチルプリン40mgをクロロホルム1mlに溶解させ塩化チオニル0.1ml, N,N-ジメチルホルムアミド12mgを加え2.5時間加熱還流した。反応液を留去し水2mlを加え結晶を濾取すると標題化合物が淡黄色固体として得られた(収量20mg)。

m.p.: 133~135℃(decomp.)

MS: 311(MH⁺)

54

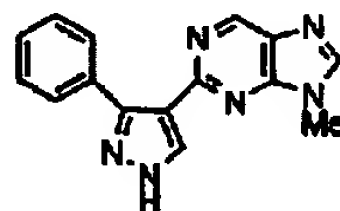
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 3.65(3H, s, CH₃), 7.36~7.49(3H, m), 7.70~7.74(2H, m), 8.49(1H, s), 13.35(1H, br, s, D₂O exchangeable)

【0253】実施例55

2-〔3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル〕-9-メチルプリン

【0254】

【化98】



【0255】2-〔3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル〕-6-クロロ-9-メチルプリン32mgを水4mlメタノール10mlに溶解し28%アンモニア水1ml、10% Pd-C62mgを加え、系内を水素置換し常温常圧で3時間攪拌した。反応液をセライト濾過し濾液を留去し、析出した固体を濾取すると標記化合物が淡黄色アモルファス状固体として得られた(収量10mg)。

MS: 277(MH⁺)

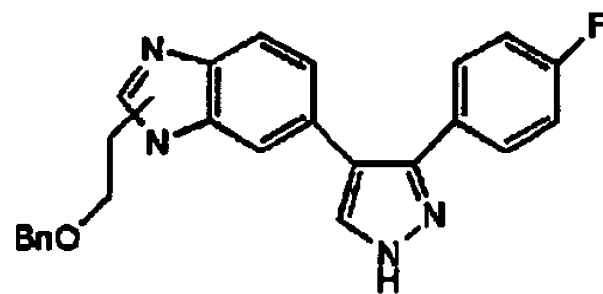
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 3.65(3H, s, CH₃), 7.30~7.47(3H, m), 7.65~7.70(2H, m), 8.41(1H, s), 9.01(1H, s), 13.25(1H, br, s)

【0256】実施例56

1-(2-ベンジルオキシエチル)-5 or 6-〔3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル〕ベンズイミダゾール

【0257】

【化99】



【0258】実施例26の化合物(4g)をDMF(40ml)に溶解させ氷冷下NaH(0.78g; 60% oil dispersion)を徐々に加えた。室温で30分間攪拌後ベンジルオキシエチルクロライド(1.8g)を加えた。70℃で4時間加温した後、反応液を室温に戻し、H₂O 50ml, AcOEt 200mlを加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄、MgSO₄乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣(3.1g)をEtOH(40ml)に溶かし4NHCl-ジオキサン溶液(3ml)を加え1時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、NaHCO₃ aqで中和、H₂Oを加えAcOEt(200ml)で抽出、飽和食塩水で洗浄MgSO₄乾燥後、溶媒を留去しシリカゲルクロマトグラフィーにて精製(CH₂Cl₂~CH₂Cl₂/MeOH=99/1)すると第1溶出物として6-ピラゾール体が720mg、第2溶出物として、5-ピラゾール体が780mg、各々アモルファス状固体として得られた。

6-ピラゾール体

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 3.70(2H, t, J=5.0Hz), 4.26(2H, t, J=5.0Hz), 4.44(2H, s), 6.94~6.99(2H, m), 7.13~7.16(2H, m), 7.21(1H, dd, J=1.5Hz, 8.4Hz), 7.23~7.24(3H, m), 7.38~7.42(2H, m), 7.68(1H, s), 7.75(2H, d, J=8.42Hz), 7.98(1H, s)

5-ピラゾール体

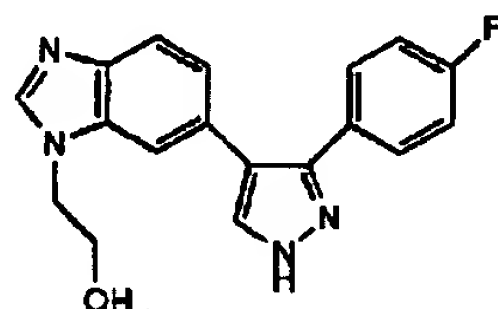
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 3.81(2H, t, J=5.2Hz), 4.35(2H, t, J=5.2Hz), 4.89(2H, s), 6.96~7.00(2H, m), 7.16~7.20(3H, m), 7.26~7.30(4H, m), 7.42~7.45(2H, m), 7.72(1H, s), 7.76(1H, s), 8.00(1H, s)

【0259】実施例57

1-ヒドロキシエチル-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

【0260】

【化100】



【0261】1-ベンジルオキシエチル-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール360mgをMeOH 10mlに溶かし10% Pd-C360mgを加えH₂雰囲気下室温にて2時間撹拌した。反応液をセライト濾過し、H₂Oを加えAcOEt 20mlにて抽出、飽和食塩水で洗浄、MgSO₄乾燥後溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製する(CH₂Cl₂~CH₂Cl₂/MeOH=98/2)と標題化合物が186mg白色結晶として得られた。

m. p. : 199~201°C

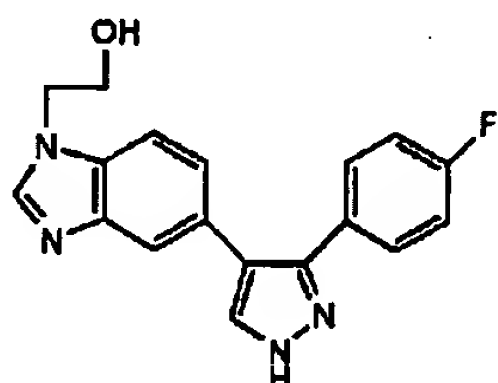
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.64(2H, t, J=5Hz), 4.18(2H, t, J=5Hz), 4.93(1H, t, J=5Hz), 7.04(1H, d, J=8.2Hz), 7.08~7.22(2H, m), 7.43~7.46(3H, m), 7.55(1H, d, J=8.2Hz), 7.94(1H, br, s), 8.11(1H, s), 13.06(1H, br, s)

【0262】実施例58

1-ヒドロキシエチル-5-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

【0263】

【化101】



【0264】1-ベンジルオキシエチル-5-[3-

(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール300mgを用い、実施例57と同様にして標題化合物が108mg白色結晶として得られた。

m. p. : 235~237°C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.72(2H, dt, J=5.10Hz), 4.26(2H, dd, J=5.10Hz), 4.98(1H, t, J=5Hz), 7.09~7.15(3H, m), 7.41~7.45(2H, m), 7.48(1H, s), 7.52(1H, d, J=8.4Hz), 7.92(1H, br, s), 8.12(1H, s), 13.03(1H, br, s)

【0265】実施例59

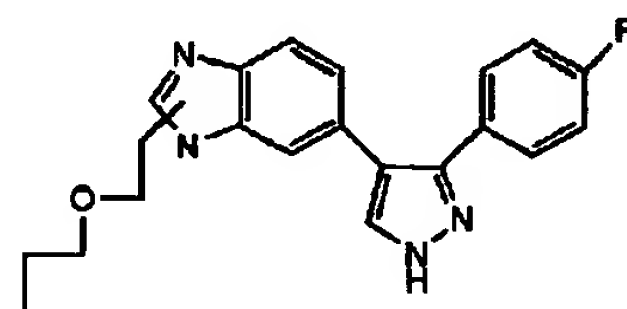
1-(2-プロピルオキシエチル)-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

1-(2-プロピルオキシエチル)-5-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

【0266】

【化102】

20



【0267】実施例26の化合物(100mg)をDMF(2ml)に溶解させ氷冷下NaH(21mg:60%oil dispersion)を徐々に加えた。室温で30分間撹拌後、プロピルオキシエチルクロライド(36mg)を加えた。70°Cで3時間加熱した後、反応液を室温に戻しH₂O 10ml、AcOEt 50ml加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄、MgSO₄乾燥後溶媒を留去した。得られた残渣をEtOH 10mlに溶解させ4N HCl-ジオキサン溶液(0.3ml)を加えて1時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、NaHCO₃aqで中和、H₂Oを加えAcOEt 60mlで抽出、飽和食塩水で洗浄、MgSO₄乾燥後溶媒を留去しシリカゲルクロマトグラフィーにて精製(CH₂Cl₂~CH₂Cl₂/MeOH=99/1)すると第1溶出物として6-ピラゾール体が54mg、第2溶出物として5-ピラゾール体が54mg各々アモルファス状固体として得られた。

6-ピラゾール体

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 0.85(3H, t, J=7.4Hz), 1.52(2H, q, J=7.4Hz), 3.32(2H, t, J=6.6Hz), 3.65(2H, t, J=5.2Hz), 4.23(2H, t, J=5.2Hz), 7.17(2H, m), 7.22(1H, dd, J=1.6Hz, 8.4Hz), 7.28(1H, m), 7.43~7.47(2H, m), 7.74~7.76(2H, m), 7.96(1H, s)

5-ピラゾール体

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 0.87(3H, t, J=7.4Hz), 1.55(2H, q, J=7.4Hz), 3.37(2H, t, J=6.2Hz), 3.77(2H, t, J=5.1Hz), 4.33(2H, t, J=5.1Hz), 6.98~7.03(2H, m), 7.19(1H, dd, J=1.5Hz, 8.4Hz), 7.35(1H, d, J=8.4Hz), 7.34~7.46(1H, m), 7.74(1H, d, J=7.5Hz), 8.00(1H, s)

【0268】実施例60

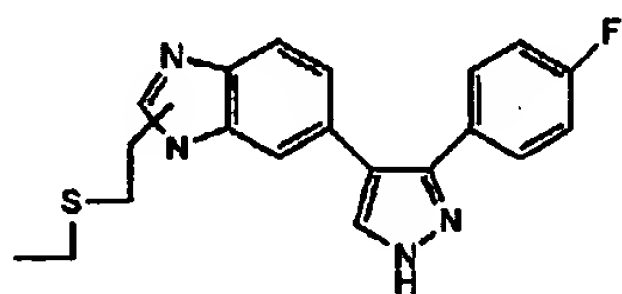
57

1-エチルチオエチル-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

1-エチルチオエチル-5-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

【0269】

【化103】



【0270】実施例26の化合物(400mg)を用い実施例59と同様にして6-ピラゾール体26mg、5-ピラゾール体27mg各々アモルファス状固体として得られた。

6-ピラゾール体

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.23(3H, t, J=7.5Hz), 2.47(2H, q, J=7.5Hz), 2.97(2H, t, J=7.0Hz), 4.37(2H, t, J=7.0Hz), 6.99~7.03(2H, m), 7.21(1H, dd, J=1.5Hz, 8.4Hz), 7.33(1H, d, J=8.4Hz), 7.42~7.45(2H, m), 7.74(1H, s), 7.76(1H, s), 7.97(1H, s)

5-ピラゾール体

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.22(3H, t, J=7.4Hz), 2.47(2H, q, J=7.4Hz), 2.96(2H, t, J=7.0Hz), 4.37(2H, t, J=7.0Hz), 6.93~6.98(2H, m), 7.21(1H, dd, J=1.5Hz, 8.4Hz), 7.33(1H, d, J=8.4Hz), 7.41~7.45(2H, m), 7.68(1H, s), 7.75(1H, d, J=1.5Hz), 7.98(1H, s)

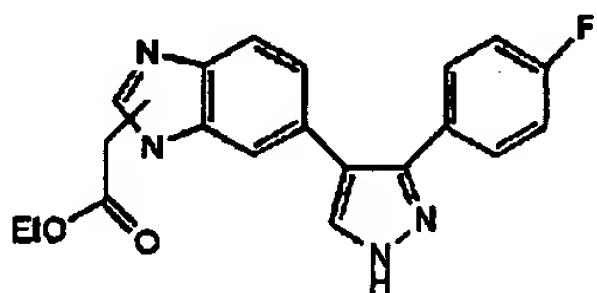
【0271】実施例61

1-エトキシカルボニルメチル-6-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

1-エトキシカルボニルメチル-5-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

【0272】

【化104】



【0273】実施例26の化合物(500mg)を用い実施例59と同様にして6-ピラゾール体が130mg、5-ピラゾール体が120mg各々アモルファス状固体として得られた。

6-ピラゾール体

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.26(3H, t, J=7.1Hz), 4.21(2H,

58

q, J=7.1Hz), 4.80(2H, s), 6.89~7.03(2H, m), 7.18~7.19(1H, m), 7.25(1H, dd, J=1.5Hz, 8.2Hz), 7.42~7.45(2H, m), 7.72(1H, s), 7.76(1H, d, J=8.2Hz), 7.93(1H, s),

5-ピラゾール体

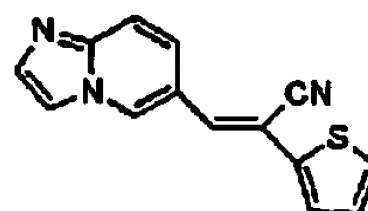
¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 1.29(3H, t, J=7.1Hz), 4.27(2H, q, J=7.1Hz), 4.90(2H, s), 6.98~7.03(2H, m), 7.22(1H, dd, J=1.5Hz, 8.2Hz), 7.25(1H, s), 7.42~7.45(2H, m), 7.73(1H, s), 7.76(1H, br, s), 7.94(1H, s)

【0274】実施例62

10 6-[2-シアノ-2-(2-チエニル)エテニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

【0275】

【化105】



【0276】イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシアルデヒド294mgとチオフエン-2-アセトニトリル255mgをエタノール10mlに溶解させ28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液0.1mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH=100/1)にて精製すると、標題化合物がアモルファス状固体として得られた(収量300mg)。

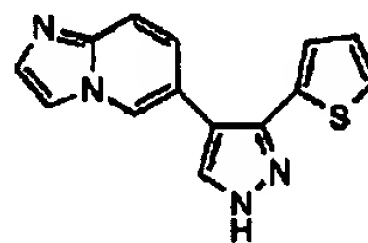
¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 7.10(1H, dd, J=4.0, 5.2Hz), 7.28(1H, br, s), 7.35(1H, dd, J=1.2, 5.2Hz), 7.41(1H, dd, J=1.2, 4.0Hz), 7.67(1H, m), 7.69(1H, br, s, J=9.6Hz), 7.71(1H, d, J=1.6Hz), 7.74(1H, dd, J=1.6, 9.6Hz), 8.68(1H, m)

30 【0277】実施例63

6-[3-(2-チエニル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

【0278】

【化106】



40 【0279】トリメチルシリルジアゾメタン(約10% n-ヘキサン溶液) 3.08mlのTHF 6ml溶液に-78℃にてn-ブチルリチウム(1.6mol/l: n-ヘキサン溶液) 2.24mlを加え、同温度にて20分間攪拌した。これに実施例62の化合物300mgのTHF 6ml溶液を20分かけて滴下し、徐々に昇温させながら1.5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン50mlで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣に1MテトラブチルアンモニウムフロリドのTHF溶液5mlを加え、室温にて1時間攪拌した。水5mlを加え、減圧下にTHFを留去すると、沈澱

59

が生じた。これを濾取、水洗、乾燥後、 CH_2Cl_2 -IPEより再結晶すると標題化合物が淡黄色結晶として得られた(収量81mg)。

m.p.: 214~125°C

MS: 267(MH⁺)

¹H-NMR(CDCl_3) δ (ppm): 7.10(1H, dd, J=3.6, 5.2Hz), 7.09(1H, dd, J=0.8, 3.6Hz), 7.19(1H, dd, J=2.0, 9.2Hz), 7.31(1H, dd, J=0.8, 5.2Hz), 7.58(1H, s), 7.63(1H, d, J=9.2Hz), 7.66(1H, d, J=1.2Hz), 7.69(1H, s), 8.16(1H, m)

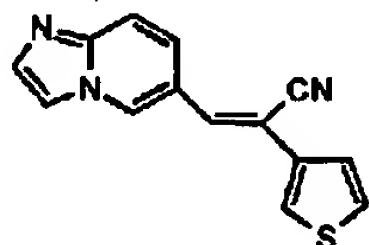
【0280】実施例64

6-[2-シアノ-2-(3-チエニル)エテニル]

イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

【0281】

【化107】



【0282】イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシアリデヒド293mgとチオフエン-3-アセトニトリル270mgをエタノール10mlに溶解させ28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液0.1mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=100/1$)にて精製すると、標題化合物がアモルファス状固体として得られた(収量400mg)。

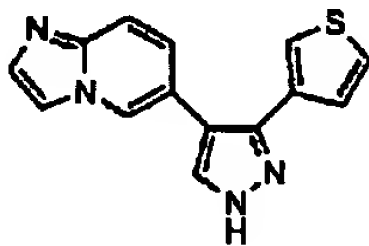
¹H-NMR(CDCl_3) δ (ppm): 7.36(1H, s), 7.37(1H, dd, J=1.2, 4.8Hz), 7.44(1H, dd, J=2.8, 4.8Hz), 7.63(1H, dd, J=1.2, 2.8Hz), 7.67(1H, br, s), 7.69~7.72(3H, m), 8.71(1H, br, s)

【0283】実施例65

6-[3-(3-チエニル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

【0284】

【化108】



【0285】トリメチルシリルジアゾメタン(約10% n-ヘキサン溶液) 4.4mlのTHF 8ml溶液に-78°Cにてn-ブチルリチウム(1.6mol/l: n-ヘキサン溶液) 3.2mlを加え、同温度にて20分間攪拌した。これに実施例64の化合物400mgのTHF 8ml溶液を20分かけて滴下し、徐々に昇温させながら1.5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン50mlで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣に1MテトラブチルアンモニウムフロリドのTHF溶液7.8mlを加え、室温にて1時間攪拌し

60

た。水10mlを加え、減圧下にTHFを留去すると、沈澱が生じた。これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=100/1$)にて精製した。酢酸エチルより再結晶すると標題化合物が淡黄色結晶として得られた(収量75mg)。

m.p.: 220~221°

MS: 267(MH⁺)

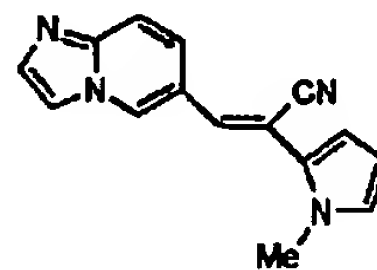
¹H-NMR(CDCl_3): 7.15(1H, dd, J=1.6, 9.2Hz), 7.20(1H, br, d, J=4.4Hz), 7.35~7.40(2H, m), 7.56(1H, br, s), 7.61(1H, dd, J=0.6, 9.2Hz), 7.66(1H, br, s), 7.71(1H, s), 8.11~8.13(1H, m)

【0286】実施例66

6-[2-シアノ-2-(1-メチルピロール-2-イル)エテニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

【0287】

【化109】



【0288】イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシアリデヒド366mgと1-メチル-2-ピロールアセトニトリル311mgをエタノール10mlに溶解させ28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液0.1mlを加え、室温で19.5時間攪拌した。反応液より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(CHCl_3)にて精製すると、標題化合物がアモルファス状固体として得られた(収量310mg)。

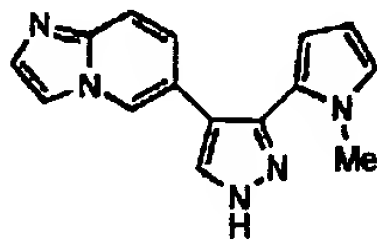
¹H-NMR(CDCl_3) δ (ppm): 3.81(3H, s), 6.18(1H, dd, J=2.8, 3.6Hz), 6.39(1H, dd, J=2.0, 3.6Hz), 6.75(1H, dd, J=2.0, 2.0Hz), 7.11(1H, s), 7.66(1H, s), 7.68(1H, s), 7.69(1H, s), 7.70(1H, d, J=1.2Hz), 8.67~8.68(1H, m)

【0289】実施例67

6-[3-(1-メチルピロール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

【0290】

【化110】



【0291】トリメチルシリルジアゾメタン(約10% n-ヘキサン溶液, TCI) 3.3mlのTHF 6ml溶液に-78°Cにてn-ブチルリチウム(1.6mol/l: n-ヘキサン溶液) 2.5mlを加え、同温度にて20分間攪拌した。これに実施例66の化合物310mgのTHF 8ml溶液を20分かけて滴下し、徐々に昇温させながら2時間攪拌した。飽和塩化ア

61

ンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン100mlで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣に1MテトラブチルアンモニウムフロリドのTHF溶液5mlを加え、室温にて1.5時間攪拌した。水10mlを加え、減圧下にTHFを留去すると、沈澱が生じた。これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 -MeOH=100/1)にて精製すると、標題化合物がアモルファス状固体として得られた(収量70mg)。

MS:264(MH⁺)

¹H-NMR(CDCl_3) δ (ppm): 3.37(3H, s), 6.25(1H, dd, J=2.4, 3.6Hz), 6.34(1H, dd, J=2.0, 3.6Hz), 6.76(1H, dd, J=2.0, 2.4Hz), 7.09(1H, dd, J=1.6, 9.4Hz), 7.50(1H, br, s), 7.55(1H, d, J=9.4Hz), 7.60(1H, d, J=1.6Hz), 7.84(1H, s), 7.97(1H, dd, J=1.0, 1.6Hz)

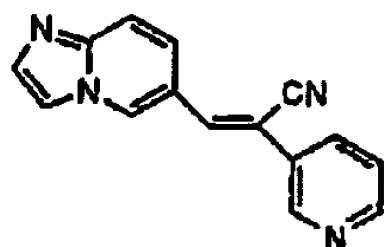
【0292】 実施例68

6-〔2-シアノ-2-(3-ピリジル)エテニル〕

イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン

【0293】

【化111】



【0294】イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-6-カルボキシアルデヒド440mgと3-ピリジルアセトニトリル388mgをエタノール12mlに溶解させ28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液0.2mlを加え、室温で22.5時間攪拌した。反応液より溶媒を留去すると、標題化合物がアモルファス状固体として得られた(収量300mg)。これを未精製のまま次の反応に用いた。

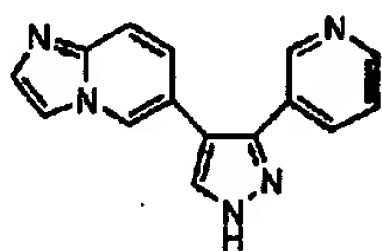
¹H-NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7.55(1H, dd, J=4.8, 8.4Hz), 7.68(1H, s), 7.75(1H, d, J=9.6Hz), 7.95(1H, d, J=9.6Hz), 8.10~8.16(3H, m), 8.63(1H, d, J=4.8Hz), 8.95(1H, d, J=2.8Hz), 9.05(1H, br, s)

【0295】 実施例69

6-〔3-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-4-イル〕イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン

【0296】

【化112】



【0297】トリメチルシリルジアゾメタン(約10% n-ヘキサン溶液、TCI) 3.2mlのTHF 6ml溶液に-78℃にてn-ブチルリチウム(1.6mol/l: n-ヘキサン溶液) 2.3mlを加え、同温度にて20分間攪拌した。これに実施

62

例68の化合物300mgのTHF 8ml溶液を20分かけて滴下し、徐々に昇温させながら3.5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン100mlで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣に1MテトラブチルアンモニウムフロリドのTHF溶液7mlを加え、室温にて2時間攪拌した。反応液より溶媒を留去し、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 /MeOH=100/2)にて精製すると、標題化合物がアモルファス状固体として得られた(収量60mg)。

MS:262(MH⁺)

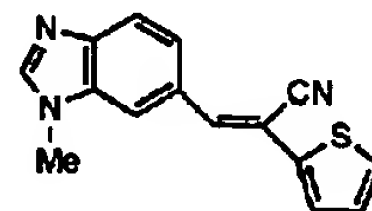
¹H-NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7.01(1H, dd, J=1.6, 9.2Hz), 7.34~7.40(1H, br), 7.52(1H, d, J=9.2Hz), 7.56(1H, d, J=1.2Hz), 7.80(1H, ddd, J=1.8, 1.8, 7.6Hz), 7.90(1H, s), 8.05~8.10(1H, br), 8.46~8.58(2H, br), 8.65(1H, d, J=1.6Hz), 13.30(1H, br, s)

【0298】 実施例70

1-メチル-6-〔2-シアノ-2-(2-チエニル)エテニル〕ベンズイミダゾール

20 【0299】

【化113】



【0300】製造例8の化合物317mg、チオフェン-2-アセトニトリル266mgをエタノール12mlに溶解させ、28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液0.1mlを加え室温で17.5時間攪拌した。反応液より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 /MeOH=100/1)にて精製すると、標題化合物がアモルファス状固体として得られた(収量340mg)。

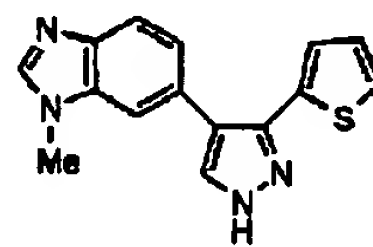
¹H-NMR(CDCl_3) δ (ppm): 3.91(3H, s), 7.09(1H, ddd, J=0.8, 4.8, 3.6Hz), 7.31(1H, dd, J=0.8, 4.8Hz), 7.40(1H, dd, J=0.8, 3.6Hz), 7.54(1H, s), 7.63(1H, br, d, J=8.4Hz), 7.83(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, s), 8.14(1H, br, s)

【0301】 実施例71

1-メチル-6-〔3-(2-チエニル)-1H-ピラゾール-4-イル〕ベンズイミダゾール

40 【0302】

【化114】



【0303】トリメチルシリルジアゾメタン(約10% n-ヘキサン溶液) 3.4mlのTHF 6ml溶液に-78℃にてn-ブチルリチウム(1.6mol/l: n-ヘキサン溶液) 2.6mlを加え、同温度にて20分間攪拌した。これに実施例70

63

の化合物340mgのTHF 6 ml溶液を20分かけて滴下し、徐々に昇温させながら1.5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン50mlで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣に1 MテトラブチルアンモニウムフロリドのTHF溶液7 mlを加え、室温にて3時間攪拌した。水10mlを加え、減圧下にTHFを留去すると、沈澱が生じた。これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=100/2$)にて精製した。 CH_2Cl_2 より再結晶すると標題化合物が淡黄色結晶として得られた(収量116mg)。

m. p.: 225~226°C

MS: 281(MH^+)

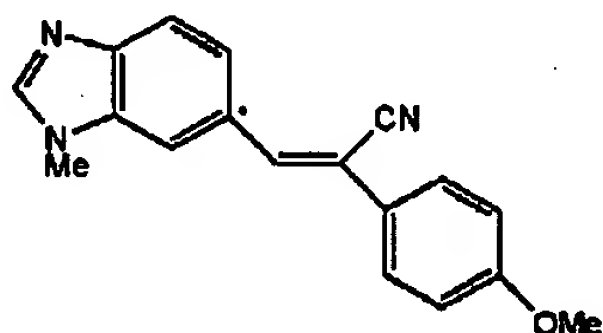
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.79(3H, s), 6.86~6.94(1H, m), 7.16(1H, br, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.38(1H, br, s), 7.53(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.60(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.90(1H, br, s), 8.16(1H, s), 13.01(1H, br, s)

【0304】実施例72

1-メチル-6-〔2-シアノ-2-(4-メトキシフェニル)エテニル〕ベンズイミダール

【0305】

【化115】



【0306】製造例8の化合物1500mg、4-メトキシフェニルアセトニトリル1519mgをエタノール25mlに溶解させ、28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液0.5mlを加え室温で2.5時間攪拌した。反応液に1 N-HCl 3 mlを加えたのちクロロホルムで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をそのまま次の反応に用いた(収量3.5g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.87(3H, s), 3.92(3H, s), 6.98(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.58(1H, s), 7.61(1H, dd, $J=1.4, 8.4\text{Hz}$), 7.64(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.84(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.96(1H, s), 8.21(1H, br, d, $J=1.4\text{Hz}$)

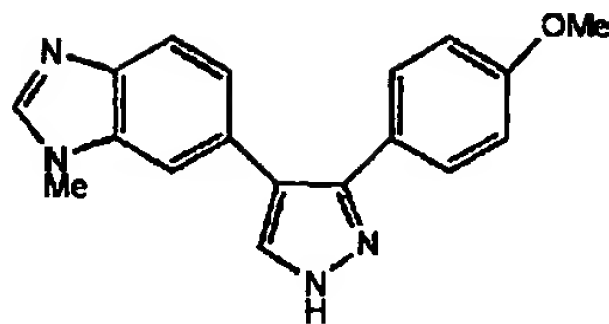
【0307】実施例73

1-メチル-6-〔3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル〕ベンズイミダゾール

【0308】

【化116】

64



【0309】トリメチルシリルジアゾメタン(約10% n-ヘキサン溶液) 1.6mlのTHF 3 ml溶液に-78°Cにてn-ブチルリチウム(1.6mol/l: n-ヘキサン溶液) 1.2mlを加え、同温度にて20分間攪拌した。これに実施例72の化合物173mgのTHF 3 ml溶液を20分かけて滴下し、徐々に昇温させながら1.5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン30mlで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣に1 MテトラブチルアンモニウムフロリドのTHF溶液3.5mlを加え、室温にて2.5時間攪拌した。水10mlを加え減圧下にTHFを留去すると、沈澱が生じた。これを濾取、水洗、乾燥後、 CH_2Cl_2 より再結晶すると標題化合物が淡黄色結晶として得られた(収量54 mg)。

m. p.: 240~242°C

MS: 305(MH^+)

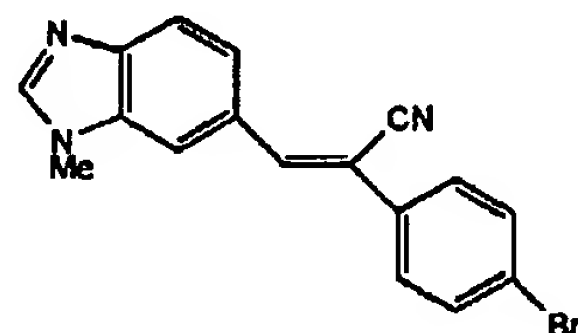
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.68(3H, s), 3.70(3H, s), 6.85(2H, br, s), 6.98(1H, dd, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$), 7.28(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.42(1H, br, s), 7.47(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.08(1H, s), 12.81~12.89(1H, br)

【0310】実施例74

1-メチル-6-〔2-シアノ-2-(4-ブロモフェニル)エテニル〕ベンズイミダール

【0311】

【化117】



【0312】製造例8の化合物297mg、4-ブロモフェニルアセトニトリル407mgをエタノール8 mlに溶解させ、28%ナトリウムメチラート0.5mlを加え室温で5時間攪拌した。析出した結晶を濾取、冷エタノール洗し、乾燥すると、標題化合物が黄白色固体として得られた(収量257mg)。

m. p.: 141°C

MS: 338(MH^+)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.87(3H, s), 7.72(4H, br, s), 7.78(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.88(1H, dd, $J=0.8, 8.8\text{Hz}$), 8.17(1H, s), 8.21(1H, s), 8.34(1H, s)

【0313】実施例75

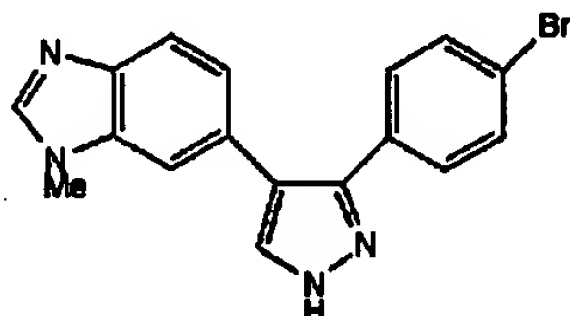
1-メチル-6-〔3-(4-ブロモフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル〕ベンズイミダール

65

-ピラゾール-4-イル] ベンズイミダゾール

【0314】

【化118】



【0315】トリメチルシリルジアゾメタン (約10% n-ヘキサン溶液、TCI) 2mlのTHF 5ml溶液に-78℃にて n-ブチルリチウム (1.6mol/l: n-ヘキサン溶液) 1.45mlを加え、同温度にて20分間攪拌した。これに実施例74の化合物257mgのTHF 5ml溶液を20分かけて滴下し、徐々に昇温させながら2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン50mlで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣に1MテトラブチルアンモニウムフロリドのTHF溶液5mlを加え、室温にて2時間攪拌した。水10mlを加え、減圧下にTHFを留去すると、沈澱が生じた。これを濾取、水洗、乾燥後、CH₂Cl₂より再結晶すると標題化合物が白色結晶として得られた (収量130mg)。

m.p.: 273℃

MS: 353(MH⁺)

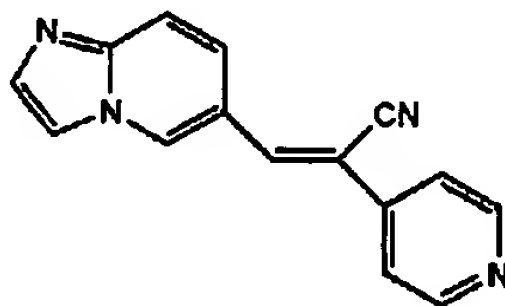
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.76(3H, s), 7.01(1H, dd, J=1.6, 8.4Hz), 7.35(2H, d, J=8.4Hz), 7.48(1H, br, s), 7.47, ~ 7.55(2H, m), 7.55(2H, d, J=8.4Hz), 8.14(1H, s)

【0316】実施例76

6-[2-シアノ-2-(4-ピリジル)エテニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

【0317】

【化119】



【0318】イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシアリデヒド297mg 4-ピリジルアセトニトリル塩酸塩630mgをエタノール10mlに溶解させ28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液0.6mlを加え、室温で6時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後、反応液より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(CHCl₃ ~ CHCl₃/MeOH=100/1→100/2)にて精製すると、標題化合物がアモルファス状固体として得られた (収量320mg)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.68(1H, d, J=1.2Hz), 7.72(2H, d, J=6.4Hz), 7.76(1H, d, J=9.6Hz), 7.98(1H, d, J=2.0, 9.

66

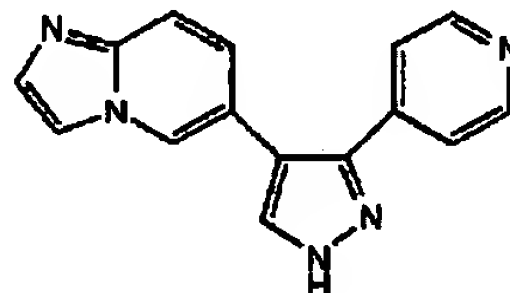
6Hz), 8.15(1H, s), 8.32(1H, s), 8.70(2H, d, J=6.4Hz), 9.10(1H, br, s)

【0319】実施例77

6-[3-(4-ピリジル)-1H-ピラゾール-4-イル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

【0320】

【化120】



【0321】トリメチルシリルジアゾメタン (約10% n-ヘキサン溶液、TCI) 2.8mlのTHF 6ml溶液に-78℃にて n-ブチルリチウム (1.6mol/l: n-ヘキサン溶液) 2.1mlを加え、同温度にて20分間攪拌した。これに実施例76の化合物320mgのTHF 6ml溶液を20分かけて滴下し、徐々に昇温させながら2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン50mlで抽出したところ、結晶が析出した。得られた結晶に1MテトラブチルアンモニウムフロリドのTHF溶液3mlを加え、室温にて1.5時間攪拌した。水10mlを加え、減圧下にTHFを留去すると沈澱が生じた。これを濾取、水洗、乾燥後、CH₂Cl₂、IPEより再結晶すると標題化合物が淡褐色結晶として得られた (収量65mg)。

m.p.: 246℃

MS: 262(MH⁺)

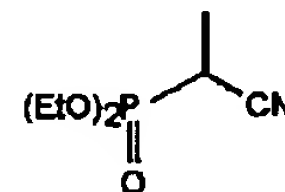
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 6.98(1H, dd, J=1.4, 9.2Hz), 7.38(2H, d, J=5.8Hz), 7.49(1H, d, J=9.2Hz), 7.52(1H, d, J=1.4Hz), 7.87(1H, s), 8.47(2H, d, J=5.8Hz), 8.49(1H, br, s)

【0322】製造例14

ジエチル(1-シアノエチル)ホスホネート

【0323】

【化121】



【0324】1, 2-ジメトキシエタン8mlに水素化ナトリウム(Ca. 60% in mineral oil)201mgを懸濁させ、そこにジエチルシアノメチルフォスフォネート887mgを加えた。室温で1時間攪拌したのち、ヨウ化メチル730mgを加え、室温で1.5時間攪拌した。水を5ml加えクロロホルム30mlで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去したものを粗精製のまま次の反応に用いた (収量950mg)。

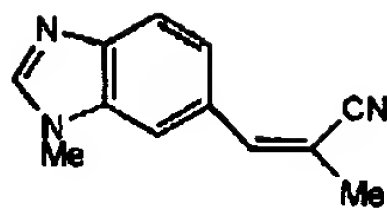
【0325】実施例78

1-メチル-6-(2-シアノ-1-プロベニル)ベンズイミダール

67

【0326】

【化122】



【0327】テトラヒドロフラン5mlに水素化ナトリウム(Ca.60% in mineral oil)206mgを懸濁させ、そこにジエチル(1-シアノエチル)ホスホネート950mgのTHF 5ml溶液を加えた。0℃で1時間攪拌したのち、製造例 10 8の化合物720mgのTHF10ml溶液を加えて、0℃でさらに2時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出したのち、有機層を水洗、ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去したのち、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃)で精製し、標題化合物200mgが得られた。

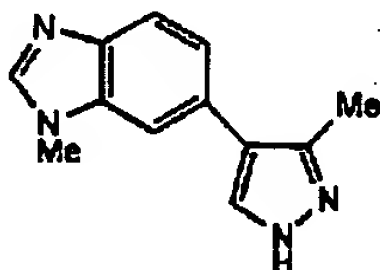
¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 2.22(3H, d, J=1.6Hz), 3.88(3H, s), 7.29(1H, dd, J=1.6, 8.4Hz), 7.34~7.38(2H, m), 7.81(1H, d, J=8.4Hz), 7.94(1H, s)

【0328】実施例79

1-メチル-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズイミダゾール

【0329】

【化123】



【0330】トリメチルシリルジアゾメタン(約10% n-ヘキサン溶液) 2.45mlのTHF 5ml溶液に-78℃にてn-ブチルリチウム(1.6mol/l: n-ヘキサン溶液) 1.8mlを加え、同温度にて20分間攪拌した。これに実施例7 8の化合物200mgのTHF 5ml溶液を20分かけて滴下し、徐々に昇温させながら4.5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン50mlで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣に1MテトラブチルアンモニウムフロリドのTHF溶液7mlを加え、室温にて2.5時間攪拌した。水10mlを加え減圧下にTHFを留去すると沈澱が生じた。これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH=100/1→100/2→100/10)にて精製したのち、再度カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/Acetone=1/2)にて精製すると、標題化合物が淡黄色結晶として得られた(収量80mg)。

m.p.:198℃

MS:213(MH⁺)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 2.39(3H, s), 3.83(3H, s), 7.28(1H, dd, J=1.6, 8.4Hz), 7.55(1H, d, J=1.6Hz), 7.62(1H, d, J=8.4Hz), 8.12(1H, s), 12.60(1H, br, s)

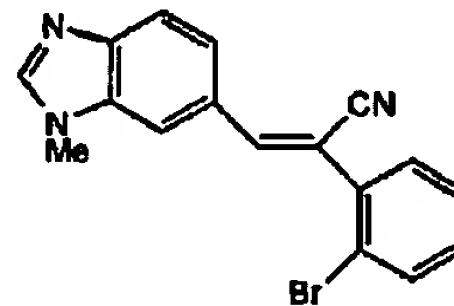
68

【0331】実施例80

1-メチル-6-(2-シアノ-2-(2-ブロモフェニル)エテニル)ベンズイミダゾール

【0332】

【化124】



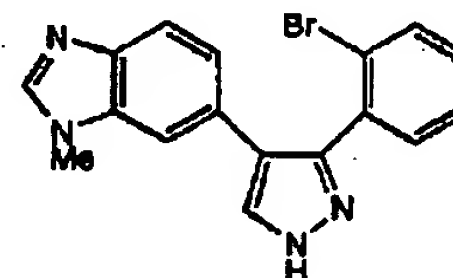
【0333】製造例8の化合物243mg、2-ブロモフェニルアセトニトリル302mgをエタノール8mlに溶解させ、28%ナトリウムメチラート0.1mlを加え0℃で3時間、ついで室温で4時間、そして4℃で14時間攪拌した。反応液より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(CHCl₃ only→CHCl₃/MeOH=100/1)にて精製すると、標題化合物を含む混合物が得られた(収量320mg)。

20 【0334】実施例81

1-メチル-6-(3-(2-ブロモフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズイミダゾール

【0335】

【化125】



【0336】トリメチルシリルジアゾメタン(約10% n-ヘキサン溶液) 1.65mlのTHF 5ml溶液に-78℃にてn-ブチルリチウム(1.6mol/l: n-ヘキサン溶液) 1.2mlを加え、同温度にて20分間攪拌した。これに実施例8 0の化合物320mgのTHF3.5ml溶液を20分かけて滴下し、徐々に昇温させながら2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン50mlで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣に1MテトラブチルアンモニウムフロリドのTHF溶液3mlを加え、室温にて3時間攪拌した。水10mlを加え、減圧下にTHFを留去すると、沈澱が生じた。これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH=100/1)にて精製した。CH₂Cl₂より再結晶すると標題化合物が白色結晶として得られた(収量30mg)。

m.p.:263℃

MS:353(MH⁺)

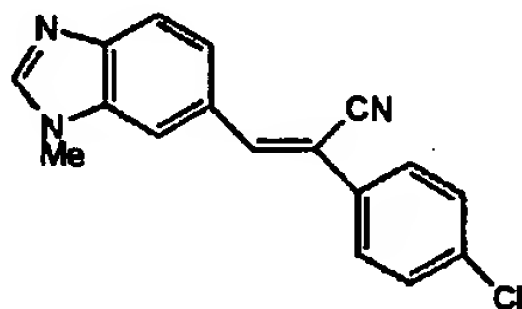
¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 3.70(3H, s), 7.15(1H, dd, J=1.6, 8.4Hz), 7.18(1H, m), 7.28~7.37(3H, m), 7.66(1H, d, J=8.4Hz), 7.69(1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 7.81(1H, s), 7.90(1H, s)

50 【0337】実施例82

1-メチル-6-[2-シアノ-2-(4-クロロフェニル)エテニル]ベンズイミダール

【0338】

【化126】



【0339】製造例8の化合物300mg、4-クロロフェニルアセトニトリル291mgをエタノール15mlに溶解させ、28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液0.15mlを加え室温で2時間撹拌した。反応液より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=100/2$)にて精製すると、標題化合物がアモルファス状固体として得られた(収量480mg)。

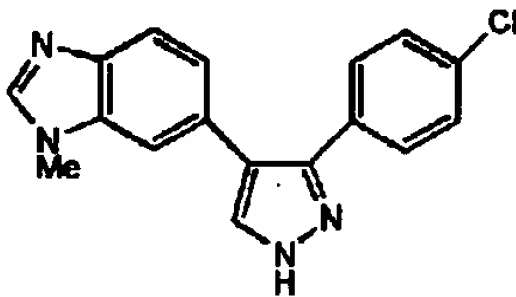
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 3.93(3H, s), 7.44(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.62~7.66(3H, m), 7.67(1H, s), 7.85(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.98(1H, s), 8.23~8.24(1H, m)

【0340】実施例83

1-メチル-6-[3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズイミダゾール

【0341】

【化127】



【0342】トリメチルシリルジアゾメタン(約10% n-ヘキサン溶液) 3.95mlのTHF 8ml溶液に -78°C にてn-ブチルリチウム(1.6mol/l: n-ヘキサン溶液) 2.9mlを加え、同温度にて20分間撹拌した。これに実施例82の化合物480mgのTHF 8ml溶液を20分かけて滴下し、徐々に昇温させながら1.5時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン50mlで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣に1MテトラブチルアンモニウムフロリドのTHF溶液8mlを加え、室温にて2.5時間撹拌した。水20mlを加え減圧下にTHFを留去すると、沈澱が生じた。これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=100/1 \rightarrow 100/2$)にて精製した。 CHCl_3 より再結晶すると標題化合物が白色結晶として得られた(収量232mg)。

m.p.: 268°C

MS: 309(MH^+)

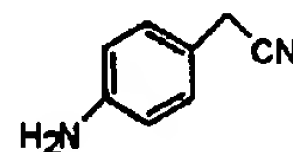
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 3.76(3H, s), 7.02(1H, dd, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$), 7.31~7.45(4H, m), 7.48(1H, br, s), 8.15(1H,

s), 13.10(1H, br, s)

【0343】製造例15

【0344】4-アミノフェニルアセトニトリル

【化128】



【0345】4-ニトロフェニルアセトニトリル3.253gをメタノール30ml、THF 5mlの混合溶媒に溶解し、そこに10%パラジウム-カーボン2.95gを懸濁させた。反応系を水素で置換し、室温で20時間激しく撹拌した。反応液をセライト濾過したのち、溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー($\text{CHCl}_3 \sim \text{CHCl}_3/\text{MeOH}=100/1 \rightarrow 100/2$)で精製して標題化合物をろう状固体として1.780g得た。

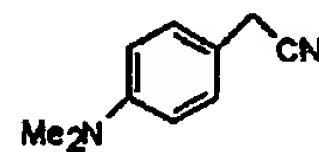
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 3.74(2H, s), 5.09(2H, br, s), 6.56(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.96(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

【0346】製造例16

4-(N, N-ジメチルアミノ)フェニルアセトニトリル

【0347】

【化129】



【0348】4-アミノフェニルアセトニトリル1.780gを37%ホルマリン水溶液15mlに溶解し、そこにギ酸10mlを加えて10時間加熱還流した。炭酸水素ナトリウムで反応液を中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗、ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl_3)で精製して標題化合物をろう状固体として180mg得た。

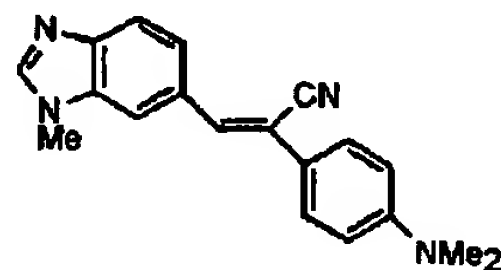
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 2.85(6H, s), 3.82(2H, s), 6.69(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.11(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

【0349】実施例84

1-メチル-6-[2-シアノ-2-(4-ジメチルアミノフェニル)エテニル]ベンズイミダール

【0350】

【化130】



【0351】製造例8の化合物121mg、4-(N, N-ジメチルアミノ)フェニルアセトニトリル120mgをエタノール4mlに溶解させ、28%ナトリウムメチラート0.03mlを加え室温で6.5時間撹拌した。反応液に1N-HCl 0.5mlを加えたのち、溶媒を留去し、残渣をクロロホル

71

ムに溶解して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(CHCl_3)にて精製すると、標題化合物がアモルファス状固体として得られた(収量140mg)。

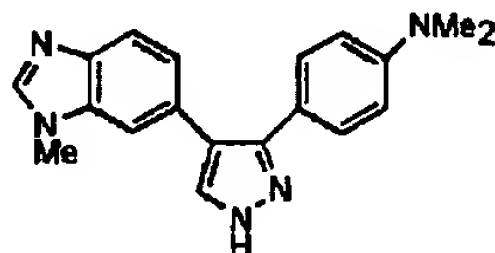
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.02(6H, s), 3.88(3H, s), 6.74(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.50(1H, s), 7.57(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.58(1H, dd, $J=1.8, 8.4\text{Hz}$), 7.80(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.92(1H, s), 8.15(1H, br, d, $J=1.8\text{Hz}$)

【0352】実施例85

1-メチル-6-〔3-(4-ジメチルアミノフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル〕ベンズイミダゾール

【0353】

【化131】



【0354】トリメチルシリルジアゾメタン(約10% n-ヘキサン溶液) 1.83mlのTHF 4ml溶液に -78°C にてn-ブチルリチウム(1.6mol/l: n-ヘキサン溶液) 1.35mlを加え、同温度にて20分間攪拌した。これに実施例84の化合物140mgのTHF 5ml溶液を20分かけて滴下し、徐々に昇温させながら4時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン50mlで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣に1MテトラブチルアンモニウムフロリドのTHF溶液3mlを加え、室温にて2時間攪拌した。水10mlを加え、減圧下にTHFを留去すると、沈澱が生じた。これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Acetone}=1/2$)にて精製すると、標題化合物が淡黄色結晶として得られた(収量40mg)。

m.p.: $199\sim 201^\circ\text{C}$

MS: 318(MH^+)

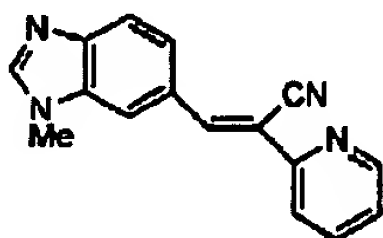
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.85(6H, s), 3.78(3H, s), 6.66(2H, br, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.05(1H, dd, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$), 7.22(2H, br, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.48(1H, br, s), 7.51(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.12(1H, s)

【0355】実施例86

1-メチル-6-〔2-シアノ-2-(2-ピリジル)エテニル〕ベンズイミダゾール

【0356】

【化132】



72

【0357】製造例8の化合物321mg、2-ピリジルアセトニトリル254mgをエタノール12mlに溶解させ、28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液0.1mlを加え室温で2.5時間攪拌した。反応液より溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=100/1$)にて精製すると、標題化合物がアモルファス状固体として得られた(収量460mg)。

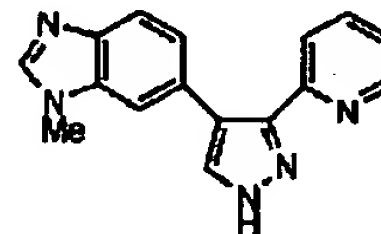
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.88(3H, s), 7.43(1H, ddd, $J=0.8, 4.8, 7.6\text{Hz}$), 7.80(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.84(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.94(1H, dd, $J=1.6, 7.6\text{Hz}$), 7.98(1H, dd, $J=1.2, 8.4\text{Hz}$), 8.27(1H, br, s), 8.37(1H, s), 8.61(1H, s), 8.65~8.68(1H, m)

【0358】実施例87

1-メチル-6-〔3-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-4-イル〕ベンズイミダゾール

【0359】

【化133】



【0360】トリメチルシリルジアゾメタン(約10% n-ヘキサン溶液) 4.3mlのTHF 12ml溶液に -78°C にてn-ブチルリチウム(1.6mol/l: n-ヘキサン溶液) 3.1mlを加え、同温度にて20分間攪拌した。これに実施例86の化合物460mgのTHF 8ml溶液を20分かけて滴下し、徐々に昇温させながら1.5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ジクロロメタン50mlで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣に1MテトラブチルアンモニウムフロリドのTHF溶液15mlを加え、室温にて3時間攪拌した。水30mlを加え、減圧下にTHFを留去すると、沈澱が生じた。これを濾取、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Acetone}=1/2$)にて精製した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{O}$ より再結晶すると標題化合物が淡黄色結晶として得られた(収量289mg)。

m.p.: 239°C

MS: 276(MH^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.85(3H, s), 7.19(1H, ddd, $J=1.4, 4.8, 8.0\text{Hz}$), 7.30(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.35(1H, dd, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$), 7.44~7.45(1H, m), 7.48(1H, ddd, $J=1.4, 8.0, 8.0\text{Hz}$), 7.69(1H, s), 7.83(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.92(1H, s), 8.63(1H, br, d, $J=4.8\text{Hz}$) 87

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/535				
31/54				
C 0 7 D 401/14	2 3 1			
403/04	2 3 1			
409/14	2 3 1			
473/00				
473/30				
473/40				
/(C 0 7 D 401/14				
213:16				
231:12				
235:08)				
(C 0 7 D 403/04				
231:12				
235:08)				
(C 0 7 D 409/14				
231:12				
235:08				
333:10)				

(72) 発明者 谷口 博之
茨城県つくば市吾妻 4-14-5-502

(72) 発明者 田辺 一教
茨城県つくば市東光台 1-16-2 スカイハ
イツ C-103
(72) 発明者 山中 基資
千葉県我孫子市つくし野 6-22-5